

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 71

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SYNDROMES
HÉMORRAGIPARES SURVENANT AU COURS
DE CERTAINS ÉTATS DYSPROTEIQUES**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Juillet 1955

par

GEORGES CLAUZEL

né le 10 Décembre 1927 à Béziers (Hérault)

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examineurs de la Thèse :

MM. PAGES, professeur, président

CALVET, professeur, doyen honoraire
à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Toulouse

SERRE, professeur agrégé

PASSOUANT, professeur agrégé

} Assesseurs

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 71

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SYNDROMES
HÉMORRAGIPARES SURVENANT AU COURS
DE CERTAINS ÉTATS DYSPROTEIQUES**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Juillet 1955

par

GEORGES CLAUZEL

né le 10 Décembre 1927 à Béziers (Hérault)

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examineurs de la Thèse :

MM. PAGES, professeur, président

CALVET, professeur, doyen honoraire
à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Toulouse

SERRE, professeur agrégé

PASSOUANT, professeur agrégé

} Assesseurs

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VILLARD, GRYNFELTT, L. RIMBAUD, BOUDET
EUZIERE, doyen honoraire, J. DELMAS, MARGAROT.

Professeurs

Chaires :

Anatomie
Histologie
Physiologie
Physiologie appliquée
Chimie biologique médicale et toxicologie
Physique médicale
Anatomie pathologique et médecine expérimentale
Microbiologie
Histoire naturelle méd., parasitol. et méd. exotique
Pathologie et thérapeutique générales
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale
Technique opératoire et chirurgie expérimentale
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales
Pathologie et clinique propédeutique médicales
Clinique médicale
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale
Clinique des maladies mentales et nerveuses
Clinique des maladies des enfants et hygiène du 1^{er} âge
Clinique de dermato-syphiligraphie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique urologique
Clinique gynécologique
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale
Clinique de la tuberculose
Electro-radiologie

MM.

LAUX.
TURCHINI, assesseur.
HEDON.
LOUBATIERES.
CHRISTOL.
PECH.
BAUMEL.
CARRERE.
HARANT.
PAGES.
JANBON.
BERT.
CARRIEU.
FOURCADE.
LAPEYRE.
MOURGUES-MOLINES.
PUECH.
GIRAUD doyen.
BOULET.
LAPEYRE.
AIMES.
CADERAS DE KERLEAL.
LAFON.
CHAPTAL.
P. RIMBAUD.
ETIENNE.
TRUC.
ROUX.
DEJEAN.
TERRACOL.
VIDAL.
LAMARQUE.

Professorat à titre personnel

Histologie

GRANEL.

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale
Chimie et physico-chimie biologiques
Hématologie médicale et anatomie pathologique

BOUCOMONT.
BENEZECH.
CAZAL.

Maitres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.
Anatomie GUERRIER,
m. de c. agr.
Microbiologie RENOUX m. de c. agr.
Pathol. experim. ... PASSOUANT,
m. de c. agr.
Médecine SERRE.
..... BALMES.
..... BERTRAND.
..... LATOUR.
..... N...

MM.
Chirurgie JOYEUX.
..... NEGRE.
..... ROMIEU.
Electro-radiologie ... BETOULIERES
Neuro-chirurgie ... GROS.
Obstétrique DURAND.
Ophtalmologie VIALLEFONT.
Odonto-stomat N...

Chargés de cours à titre permanent

Obstétrique

COLL DE CARRERA.
agréé libre.

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).



A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

qui nous ont permis, mon frère et moi, de poursuivre et mener à bien des études aussi longues. Pleins d'indulgence, ils ne nous ont jamais ménagé leurs conseils ni leurs encouragements. La vie auprès d'eux a toujours été douce et heureuse.

Qu'ils trouvent ici le faible témoignage de ma gratitude et de mon amour pour eux.

A MA FEMME

dont l'amour sincère a toujours été pour moi le plus sensible des encouragements.

A MES ENFANTS

En témoignage de mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS

en témoignage de ma gratitude pour tous leurs bienfaits et leur affectueuse présence à mes côtés dans les moments difficiles.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et de mon immense affection.

A MON FRERE ET A MA BELLE-SŒUR

A MES COUSINS ROBERT ET YVES

A TOUS LES MIENS

A LA MEMOIRE DE MON AMI ROGER CESSO

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur PAGES

qui a bien voulu accepter de présider notre thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Doyen JEAN CALVET

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
et Maxillo-Faciale
Doyen honoraire de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Toulouse
Laryngologiste du Centre Anticancéreux
Officier de la Légion d'Honneur

pour l'immense honneur qu'il nous fait en acceptant de
venir siéger à notre thèse.

Ami de notre famille, il a su rester pour nous le conseiller
bienveillant de chaque instant; nous ne pouvons pas assez
lui dire toute notre gratitude.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre infinie
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé SERRE

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur agrégé PASSOUANT

Hommage respectueux.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A Monsieur le Professeur BOULET

Professeur de Clinique Médicale

qui a bien voulu nous confier ce travail.

En témoignage de notre profonde admiration pour son
œuvre médicale et son action sociale que nous avons pu
apprécier pendant toutes nos études.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre
fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur MIROUZE

qui a bien voulu nous aider de ses conseils pour
l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Docteur RUFFIÈ

Directeur-Adjoint

du Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse

en remerciements pour sa collaboration éclairée et pour
l'aimable accueil qu'il a bien voulu nous réserver au Centre
de Transfusion de Toulouse.

A Monsieur le Docteur BIERME

A Monsieur le Docteur DUCOS

INTRODUCTION

L'homeostasie du milieu intérieur est l'une des conditions essentielles de la vie des homéothermes. Son équilibre est complexe et engage l'ensemble des procès métaboliques.

La constance biochimique de l'être vivant conditionne l'intégrité des fonctions physiologiques ; toute perturbation tendant à modifier la quantité ou la qualité des constituants du milieu intérieur aboutit à des dysfonctionnements d'importance variable.

Nous envisageons ici un cas particulier de troubles observés au cours d'anomalie humorale : les syndromes hémorragiques survenant dans certains états dysprotéiques.

Il ne saurait être question d'envisager toutes les « dysprotéinoses » ; la genèse de beaucoup d'entre elles est encore imparfaitement connue. Le métabolisme azoté est affaire de l'homme de laboratoire. Nous étudierons ici d'un point de vue strictement clinique certaines hémorragies graves observées dans des cas précis de troubles des protéines sanguines qu'il nous a été donné de connaître.

Nous tenterons ensuite d'en tirer des conséquences pratiques concernant en particulier la conduite que le praticien doit adopter devant de tels malades.

PLAN D'ENSEMBLE

I. — *RAPPEL PHYSIOLOGIQUE*

1. — Rappel de quelques notions essentielles sur l'hémostase.
2. — Les protéines sanguines.
 - Albumine.
 - Globuline.
 - Fibrinogène.

II. — *LES TROUBLES DES PROTEINES PLASMATIQUES*

- Hyper ou hypoproteinemies globales (augmentation ou diminution de la quantité des protéines).
- Dysproteinoses proprement dites, consistant en un trouble portant sur la qualité des protéines ou de certaines protéines.
 - 1° - Type hypoalbuminique pur.
 - 2° - Type inflammatoire aigu ou chronique.
 - 3° - Type lipémique.
 - 4° - Type néphrotique.
 - 5° - Type insuffisance hépatique.
 - 6° - Type paraglobulinique.

III. — *OBSERVATIONS*

- *Observation N° 1 et 2* : Les hémorragies des hépatiques.
- *Observation N° 3* : Amylose digestive et rénale avec syndrome hémorragique terminal.
- *Observation N° 4* : Syndrome hémorragique par afibrinémie aiguë et avitaminose C réversibles au cours d'une lymphoblastose dicryptoleucosique.

- *Observation N° 5* : Syndrome hémorragipare grave dysprotéique coïncidant avec un hypersplénisme régressif au cours d'une maladie de WALDENSTROM.
- *Observation N° 6* : Cas d'un hémophile présentant un accident hémorragique rebelle aux transfusions.

IV. — *ESSAI D'INTERPRETATION DES HÉMORRAGIES DANS QUELQUES CAS DE DYSPROTEINOSE*

1. — Les syndromes hémorragiques dysprotéiques intriqués dans lesquels le syndrome hémorragique peut être expliqué par des facteurs connus de la coagulation.
2. — Les cas négatifs.
3. — Les syndromes hémorragiques où seule la dysprotéinoase semble en cause pour expliquer les perturbations sanguines et vasculaires.

V. — *DEDUCTIONS PRATIQUES.*

VI. — *CONCLUSIONS.*

I

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

I. - RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS ESSENTIELLES SUR L'HÉMOSTASE

L'hémostase est le maintien du sang dans le système vasculaire.

A. — *L'HEMOSTASE STATIQUE*

Normalement l'hémostase est assurée par l'intégrité du système vasculaire : le sang ne peut sortir de vaisseaux intacts.

Cette intégrité est due d'une part à des facteurs endothéliaux, d'autre part à des facteurs plaquettaires.

C'est en effet le revêtement endothélial des vaisseaux qui les rend étanches, mais il ne faut pas sous-estimer le rôle important joué par les plaquettes qui, tapissant en quelque sorte l'intérieur des vaisseaux, renforcent le rôle de l'endothélium.

Si une solution de continuité se produit dans ce système clos un deuxième mécanisme se déclenche :

B. — *L'HEMOSTASE DYNAMIQUE*

Elle est assurée dès qu'il y a lésion vasculaire par trois séries de facteurs :

a) FACTEURS VASCULAIRES.

L'élasticité propre des vaisseaux, la vaso-motricité de leur tunique musculaire permet immédiatement par simple rétraction de diminuer :

d'une part la grandeur de la brèche ainsi créée;

d'autre part la vitesse du courant circulatoire dans le vaisseau considéré.

La conséquence de cette action est double : la perte sanguine diminue et l'hémostase dynamique (ou correctrice) due surtout aux facteurs plaquettaires et plasmatiques va se trouver facilitée.

b) FACTEURS ENDOTHELIO-PLAQUETTAIRES.

L'endothélium lésé va intervenir alors de deux façons :

— d'une part il va s'étaler, devenir visqueux, acquérir des propriétés particulières (opsonisation) qui vont lui permettre en quelque sorte de « colmater » la brèche;

— d'autre part il va libérer des thromboplastines qui vont déclencher le mécanisme de l'hémostase plasmatique.

En même temps les plaquettes sanguines au contact de l'endothélium lésé et en présence de traces de fibrine vont également perdre leur stabilité (et libérer des substances thromboplastiques) et leur mobilité; elles se collent sur les bords de la blessure, leur adhésivité augmentant.

Dans les plaies linéaires ou au niveau de petits vaisseaux ces mécanismes suffisent à arrêter l'hémorragie, dans le cas de blessures plus importantes de nouveaux facteurs, plasmatiques, entrent en jeu pour venir consolider ce clou hémostatique en formant le caillot.

c) FACTEURS PLASMATIQUES : LA COAGULATION.

Les découvertes fondamentales de chercheurs tels que SCHMIDT, HAMMARSTEN et MORAWITZ ont conduit à la théorie classique de la coagulation énoncée en 1904 par MORAWITZ. Cette théorie précise que la coagulation du sang provient de la transformation du *fibrinogène*, substance dissoute dans le plasma, en *fibrine* insoluble qui forme un réseau de mailles pour englober les éléments figurés du sang. Cette transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble vient de l'action d'une diastase, la *thrombine*, elle-même dérivée de la *prothrombine*, prodiastase initiale, inactive.

La transformation de la prothrombine, prodiastase initiale toujours présente dans le sang en thrombine active se fait sous l'effet de *thromboplastines* et d'ions *calciques*.

Cette conception a été acceptée pendant plus de trente ans par la plupart des savants. Aujourd'hui, sous la multiplicité des recherches sur la coagulation, de nombreuses modifications ont transformé la théorie originale. On a découvert de nouveaux facteurs coagulants et anticoagulants dont on a mis successivement en évidence le rôle dans la coagulation sanguine.

Cette multiplicité de travaux et de découvertes a eu pour effet un grand nombre de théories sur la coagulation sanguine sans que les différents auteurs aient pu jusqu'ici tomber d'accord sur « une » théorie de la coagulation.

Certes la plupart des spécialistes sont d'accord sur les réactions fondamentales et les principales substances qui interviennent dans la formation du caillot, mais leurs opinions varient cependant fortement en ce qui concerne les étapes successives du processus et l'apparition de substances spécifiques de la chaîne de réactions qui conduisent, en définitive, à la fibrine.

En dehors donc des éléments figurés du sang, globules blancs, globules rouges, plaquettes qui contiennent certains facteurs coagulants, et surtout des thromboplastines, les travaux récents ont fait connaître de nouveaux facteurs plasmatiques de la coagulation du sang.

L'isolement de ces nouveaux facteurs a été réalisé par divers procédés mais la place exacte de ces facteurs est encore très discutée.

Dans un article récent Paul CHEVALLIER et A. FIEHRER ont classé ces facteurs d'après le temps de QUICK.

Quels sont donc ces facteurs ?

Nous distinguerons :

I. — LES ACCÉLÉRATEURS DE LA COAGULATION

LA THROMBINE.

C'est le seul accélérateur de la réaction fibrinogène-fibrine.

Sa nature exacte est encore mal connue; elle est soluble dans l'eau et elle est détruite par chauffage de trente minutes à $+ 56^{\circ}$ C.

Elle agirait en hâtant la polymérisation des molécules de fibrinogène, ce qui les transforme.

La thrombine a deux origines :

a) Elle peut être formée par réactivation à partir d'un complexe inactif, la métathrombine. Ainsi la métathrombine soumise à des changements de pH ou bien soumise à des dilutions successives, peut donner une thrombine active.

b) Ou bien la thrombine peut être formée en présence d'ions calcium : plusieurs sortes de facteurs plasmatiques sont alors nécessaires.

Ces facteurs sont de trois sortes :

- les ions;
- les thromboplastines;
- le complexe-prothrombine.

Les facteurs ioniques

Tous les ions interviennent plus ou moins dans la formation de la thrombine et le rôle de la force ionique est indéniable.

Les ions calcium sont indispensables.

Les thromboplastines plasmatiques

Ce sont des substances qui n'influencent pas le temps de QUICK. Le temps de QUICK, normalement de 13 secondes, est, on le sait, le temps de coagulation d'un plasma citraté (ou oxalaté) recalcifié, en présence d'un excès (limité) de thromplastine tissulaire (extrait de cerveau) à la température de plus de 37° C.

Actuellement on connaît deux thromboplastines plasmatiques :

— La thromboplastine plasmatique classique ou facteur *anti-hémophilique A*. Comme le fibrinogène il est contenu dans la fraction I de COHN. Le fibrinogène du commerce contient d'ailleurs ce facteur. Il s'agirait d'un complexe lipido-protidique, détruit par chauffage de 30 minutes à 60-65°.

— Le facteur anti-hémophilique B ou *christmas factor* est encore mal précisé.

Le complexe prothrombine.

Ce sont les facteurs plasmatiques qui interviennent sur le temps de QUICK : le défaut de l'un d'eux allonge le temps de QUICK.

Actuellement, on en connaît trois :

- la prothrombine;
- le facteur 7;
- le facteur 5.

— La *prothrombine* est une glyco-protéine ayant la mobilité électrophorétique des globulines alpha. Elle est

métabolisée en grande partie par le foie en présence de vitamines K. Les anti-coagulants de synthèse, dérivés de la dicoumarine, agissent rapidement sur son taux. Elle est assez abondante dans le plasma (0,20 gr p. 1.000). Il est classique de dire qu'il y a environ trois cent fois plus de prothrombine qu'il est nécessaire pour la coagulation.

— *Le facteur 7*, ou convertine de OWREN, existe dans le plasma à l'état de profacteur. Il est transformé en facteur actif en présence des ions calcium et de la thromboplastine. C'est une globuline très stable : le sérum vieux de sept à huit jours en contient encore.

Quel est son rôle dans la coagulation ?

La plupart des auteurs considèrent le facteur 7 comme un accélérateur très spécial, peu consommé dans la coagulation. Beaucoup (DE NICOLA, CHEVALIER, FIEHRER) le considèrent comme une sorte de prothrombine. En effet les dérivés de la dicoumarine abaissent vite le taux de facteur 7 ; nous avons vu que ces dérivés abaissent aussi et assez rapidement le taux de prothrombine. La vitamine K naturelle remonte vite le taux de facteur 7 comme celui de la prothrombine dans les déficits de vitamine K. Les lésions hépatiques qui provoquent la chute de la prothrombine provoquent aussi la chute du facteur 7. DE NICOLA (1953) a récemment comparé l'activité prothrombine et l'activité facteur 7 chez les divers mammifères : il en conclut que l'activité facteur 7 est exactement semblable à l'activité prothrombine.

— *Le facteur 5*, ou accélérine de OWREN, existe également dans le plasma sous forme profacteur. Ce profacteur n'est activé que lorsque la thrombine apparaît. C'est une pseudoglobuline très peu stable, labile, disparaissant assez vite du sérum, en une heure ou plus.

Comment agit le facteur 5 ? On sait que c'est un facteur distinct de la prothrombine et du facteur 7. Contrairement à d'autres mammifères, l'homme possède peu de facteur 5 (DE NICOLA, 1953). La vitamine K n'a pas d'action sur les déficiences en facteur 5. Les dérivés de la dicoumarine n'influencent pas son taux.

Mais le facteur 5 n'agit qu'en présence du facteur 7.

S'agit-il d'une sorte de co-prothrombine, de co-facteur ?

En tous cas, le foie joue un rôle important dans sa formation.

II. — LES INHIBITEURS DE LA COAGULATION

On les divisera en inhibiteurs permanents et en inhibiteurs passagers.

A. — LES INHIBITEURS PERMANENTS sont au nombre de deux :

L'antithrombine physiologique et l'antithromboplastine de TOCANTINS. Tous deux seraient des complexes lipido-protéiniques.

— *L'antithrombine physiologique* existe dans le plasma et le sérum. A la concentration normale son action est lente, environ quinze minutes; on peut s'en rendre compte facilement, par exemple, par la neutralisation *in vitro* d'une petite dose de thrombine dans du sérum. *In vivo*, cependant, cette antithrombine, grâce au brassage circulatoire, peut rapidement et facilement inactiver de petites quantités de thrombine formée *in situ*. L'antithrombine physiologique agit vite en milieu dilué. Elle est détruite par chauffage à 67° C.

— *L'antithromboplastine de Tocantins* existe dans le plasma : elle est très facilement adsorbable, en particulier par le verre. Quand on recueille le sang avec des précautions spéciales, on la met facilement en évidence (elle réduit l'action coagulante des tromboplastines de cerveau quand on laisse en contact plasma et extrait avant récalcification). L'antithromboplastine de TOCANTINS est inhibée par la dilution. Elle est détruite par chauffage de cinq minutes à + 65° C.

B. — LES INHIBITEURS PASSAGERS sont au nombre de deux; ce sont des complexes hépariniques apparaissant dans certaines circonstances physiopathologiques : l'antithrombine-héparine et l'antithromboplastine-héparine.

— *L'antithrombine-héparine*, ou antithrombine immédiate, très active, admise par tous les auteurs, est constituée par l'union de l'héparine à un co-facteur plasmatique protidique. Quel est ce facteur plasmatique ?

Les uns pensent qu'il s'agit d'un sérum-albumine, CHEVALLIER admet volontiers que c'est l'union antithrombine-héparine.

— *L'antithromboplastine-héparine* semble prouvée par deux sortes d'expériences :

— l'absorption de l'antithromboplastine d'un plasma inhibe le pouvoir anti de l'héparine.

Avec la méthode de coagulation-dilution l'addition *in vitro* d'héparine à un sang peut modifier la courbe et indiquer un excès relatif d'antithromboplastine (CHEVALLIER).

Enfin, l'action *in vivo* des injections d'héparine « Vitrum » sur le taux des plaquettes avec apparition de thrombopénie héparinique semble bien démontrée.

Cliniquement, on connaît bien la survenue d'hypercoagulabilité sanguine, au cours de traitement héparinique. Ainsi, comme les anticoagulants de synthèse, les complexes hépariniques peuvent provoquer une apparition plus ou moins marquée de thromboplastinémie. Ces réactions thromboplastiniques à divers anti-coagulants peuvent rendre difficile la conduite des traitements anti-thrombosants.

Nous citerons ici pour mémoire les différents synonymes en usage pour les facteurs de la coagulation :

Facteur antithémophilique B	Proconvertine	Proaccéléline
Plasma thromboplastin component (P T C- (AGGELER et al., 1952) Christmas factor (GIBBS et al., 1953)	Co-factor V (OWREN, 1947 c) Prothrombin conversion factor (OWEN et (BOLLMAN 1948). Sérum prothrombin conversion accelerator (SPCA) (ALEXANDER, DE VRIES, GOLDSTEIN, 1948). Co-thromboplastin (MANN, 1949). Facteur VII (KOLLER, LOELIGER, DUCKERT, 1951).	Factor V (OWREN, 1944). Prothrombin accelerator (FANTL et NANCE 1946). Plasmatic co-factor of thromboplastin. HONORATO, 1947). Labile factor (QUICK, 1947). Plasma accelerator globulin (WARE, GUEST et SEEGER 1947).

La coagulation du sang aboutit donc à la formation du caillot, mais celui-ci n'assure une hémostase vraiment parfaite que s'il se rétracte normalement. La rétraction du caillot est sous la dépendance, d'une part de l'élasticité propre du réseau de fibrine, d'autre part des plaquettes sanguines dont nous voyons là encore le rôle capital.

Enfin ce caillot, ce thrombus, les dépôts de fibrine qui peuvent se déposer autour de la plaie vont normalement être détruits par une diastase : la fibrinolysine.

La fibrinolyse est donc la destruction enzymatique du caillot par destruction de la fibrine. Ce phénomène se produit *normalement* plusieurs jours après la formation du caillot.

Il s'agirait d'une action enzymatique, due à un ferment la fibrinolysine ou plasmine, existant sous forme d'un pré-curseur plasmatique : la profibrinolysine, et possédant un inhibiteur, l'antifibrinolysine.

Si cette fibrinolyse se produit plus tôt, la dissolution du caillot peut entraîner une reprise de l'hémorragie, parfois même l'intervalle est si bref que l'hémorragie ne s'arrête même pas. L'hémostase n'est plus possible.

La coagulation du sang n'est qu'un exemple particulièrement frappant de l'incessante modification. Sol-gel animant tout ce qui vit. Elle est constituée essentiellement par la transformation du sol fibrinogène en gel fibrine. De plus nous venons de voir que les facteurs plasmatiques de la coagulation sont plus nombreux que ne le pensaient les classiques. Ils soulignent la complexité des phénomènes fluïdo-coagulants et montrent que le métabolisme des protides de la coagulation est beaucoup plus actif, plus souple et plus « dynamique » que l'on n'avait l'habitude de l'admettre il y a quelques années encore (CHEVALLIER).

Toutes ces diastases ou ces prodiastases sont des corps représentant chimiquement des protéines. Tous troubles portant sur l'un de ces corps va supprimer ou allonger la réaction qui aboutit à la fabrication du fibrinogène et entraînera des troubles de la coagulation sanguine. De plus, *l'intégrité trophique de la paroi des capillaires dépend de la nutrition protéique*, donc de la quantité et de la qualité des protéines du plasma.

Il n'est donc pas étonnant que les troubles des protéines s'accompagnent des troubles de la coagulation et de l'hémostase.

Des notions que nous venons de rappeler découlent deux faits essentiels :

— *Une hémostase statique* correcte est impossible (même si tous les facteurs plasmatiques existent) lorsque l'endothélium vasculaire est incapable d'assurer son rôle.

— *Une hémostase statique* correcte est possible même si les facteurs plasmatiques sont très fortement perturbés, l'hémorragie ne survenant que s'il y a lésion vasculaire.

Après avoir vu succinctement le mécanisme de l'hémostase, envisageons maintenant l'étude des protéines plasmatiques.

II - LES PROTÉINES SANGUINES

De ce que nous venons de dire, il ressort qu'un trouble grave portant sur les protéines plasmatiques va entraîner d'une manière plus ou moins directe un trouble de la coagulation.

En effet :

Comme nous l'avons vu, les facteurs ayant un rôle dans la coagulation sont les protéines et appartiennent surtout au groupe des globulines.

Ce sont principalement :

1° L'ALBUMINE OU SÉRINE

Elle est synthétisée par le foie à partir des acides aminés et des peptides qui sont amenés par la circulation portale au cours de la digestion mais aussi à partir des acides aminés provenant du catabolisme tissulaire. (Expériences en cours au Centre Régional de Transfusion Sanguine de TOULOUSE chez le chien transfusé avec du plasma contenant du glycocole à carbone radioactif).

La régulation de sa production est mal connue. Il semble que le foie stocke une importante quantité d'albumine qu'il peut libérer rapidement pour combler un déficit urgent.

L'albumine est stockée également dans les autres tissus mais ceux-ci ne peuvent libérer leur réserve aussi rapidement que le foie.

Le tissu musculaire est le plus riche en albumine après le foie.

L'expérience a montré qu'il n'existe jamais d'hyperalbuminémie. Il est possible que lorsque la production d'albumine est exagérée, les tissus qui normalement l'utilisent pour leur anabolisme, deviennent capables d'en faire une consommation catabolique très importante, en la brûlant avec les hydrates de carbone et les graisses (ceci s'extériorise par une décharge uréique urinaire).

De poids moléculaire relativement petit (80.000) par rapport aux autres protéines, l'albumine a une forte charge électronégative et surtout une pression osmotique protéinique très élevée (pression oncotique). Elle constitue 60 %

des protéines circulantes, elle assure 80 % de la pression oncotique totale. Elle participe à la régulation de la masse sanguine.

Elle apparaît comme homogène mais en fait ne l'est pas. Elle est très stable. HECKNICK la divise en trois fractions dont *une* seroglycoïde et *une* cristalbumine.

L'albumine a la propriété d'absorber certaines substances et de les transporter : les acides gras, les colorants, les sels de calcium et de mercure, les sels et les pigments biliaires (la bilirubine notamment), les vitamines hydrosolubles, les antibiotiques (sulfamides, pénicilline, streptomycine, chloromycétine), les tonicardiaques majeurs et fort probablement de nombreux autres produits.

HENOLDX a montré qu'à partir d'un certain taux défini pour chaque substance, l'albumine perd son pouvoir d'absorption. Au delà de ce taux, le produit resterait libre en solution dans le plasma ou bien se fixerait sur une globuline.

2° LA GLOBULINE ALPHA

Constitue de 11 à 14 % des protéines du sérum. Elle est constituée par :

Alpha 1 :

Glycoprotéine acide	ph 3
Lipoprotéine	ph 5,2

Alpha 2 :

Glycoprotéine	pā 4,6
Mucoprotéine	ph 4,6

Alpha 1 est riche en lipides (25 % de la masse) et entraîne avec elle des hormones, les vitamines liposolubles, les enzymes et les diastases.

Alpha 2, composée de glyco et de mucoprotéine, est capable d'absorber et de faire migrer avec elle les hydrates de carbone.

L'origine des divers composants est mal connue. Pour certains les globulines *Alpha 1* proviendraient de destructions cellulaires. Les *Alpha 2* du conjonctif actif.

La fraction *Alpha* 2 a donné lieu à de nombreuses recherches et correspond à l'haptoglobuline de JAYLE.

Son taux est proportionnel aux variations de la vitesse de sédimentation.

3° LA GLOBULINE BÊTA

Elle est voisine de la globuline alpha. Comme cette dernière elle n'est pas homogène, et SVENSON, dès 1940, la séparait en *Bêta* 1 et *Bêta* 2.

On admet généralement les quatre fractions constitutives suivantes :

Bêta 1 :

Lipoprotéine 5,4

Globuline pauvre en lipide..... 5,5

Bêta 2 :

Globuline 6,3

Globuline liée aux métaux 5,8

La fraction *Alpha* 1, quoique assez riche en lipides, est recouverte par la migration du bloc albuminique; la fraction *Bêta* 1, bien isolée et plus riche (75 %) que la fraction *Alpha* montre bien ses affinités lipidiques. Si on ajoute du cholestérol à un sérum donné, on fait apparaître sur le tracé une augmentation des *Bêta* (BLIX).

Les rapports des lipides avec les protéines sont de trois sortes (ADRY) :

1° Ils sont simplement attirés (probablement par simple effet de surface) et viennent migrer avec les fractions qui contiennent déjà des lipides. Il n'y a aucune liaison vraie (c'est l'association lâche).

2° Ils sont « cenapsés » comme l'a bien montré l'école de MACHEBŒUF (protagoniste du terme), c'est-à-dire qu'ils sont liés assez intimement pour ne se laisser détacher que difficilement.

Les molécules de lipides sont entourées ou prises en « sandwich » par les molécules de protéines. Leur extraction cependant est possible par la méthode de HARDY et GARDINER et ses variantes.

3° Ils sont constitutifs. Si on extrait les lipides de la molécule de protéine, celle-ci est dénaturée.

Dans les différents états pathologiques, les lipides apportent des modifications nettes aux tracés électrophorétiques en venant se fixer sur la globuline *Bêta* 1, véritable vecteur ou support lipidique.

La globuline *Bêta* 2 est pauvre en lipides et transporte les infiniments petits chimiques tel que le fer et le cuivre du sérum.

4° LA GLOBULINE GAMMA

C'est la globuline la plus complexe et celle qui a été le plus étudiée.

Elle est relativement homogène.

Elle est probablement constituée d'une foule de familles protéiniques dont la parenté physique et chimique est très étroite mais les propriétés sérologiques très différentes. Dès 1937 TISSELIUS, dans ses premières expériences, y localisait les protéines spécifiques de l'immunité. Il mettait en évidence l'apparition d'un pic de globuline *Gamma* anormale, correspondant à l'immunisine dans "hyper immunisation expérimentale.

Les *Gamma* globulines contiennent presque tous les anticorps les plus divers (COHN). Pour certains elle ne serait même constituée que par des anticorps (les uns correspondant à des antigènes connus, les autres à des antigènes inconnus). Elle contient les agglutinines anti A, anti B, anti Rh, des groupes sanguins, une anti-hyaluronidase (MOORE et HARIS), une cryoagglutinine.

Elle est utilisable dans la prévention de nombreuses maladies infectieuses (diphtérie, rougeole, scarlatine, oreillons, streptococcie et pneumococcie, dysenterie, typhoïde), mais c'est surtout dans la prévention de la poliomyélite qu'elle est employée. On la prépare actuellement à partir d'extrait placentaire, mais un programme français de production à partir du plasma Humain est établi. Il convient de noter en effet que les gamma-globulines d'origine placentaire sont beaucoup moins actives que celles d'origine plasmatique.

Leur origine est très discutée. Pour les uns les gamma-globuline sont formées surtout à partir des lymphocytes du tissu lymphatique, pour d'autres ce seraient les cellules des organes hématopoiétiques et du S.R.E. (notamment les plasmocytes) qui seraient à l'origine des gamma globulines.

Il est fort probable qu'à l'inverse de l'albumine qui est presque exclusivement fabriquée par le foie, les globulines en général et les globulines gamma en particulier, ont de très nombreux points de production dans l'organisme.

Il est assez séduisant de penser que le S.R.E. est le tissu productif de choix, mais la preuve reste à faire.

5° LE FIBRINOGENE

Trouvé dans la fraction I de COHN à l'électrophorèse. Substance soluble, précurseur plasmatique de la fibrine.

Normalement de 3 à 5 gr par litre (en fibrine).

Protéine peu stable (56°, précipite par CLna à 15 %, précipite par décongélation lente, précipite à 8 % d'alcool). (Fraction I de COHN.)

De poids moléculaire élevé : 400 à 500.000.

Sa *dénaturation* se fait par des substances qui bloquent sa transformation en fibrine. Ce sont des *antifibrinogènes*.

On en connaît deux :

— le sulfarsénol;

— le polyanetol sulfonate de Na (liquoïde).

Sa *formation* se ferait dans le foie.

— A partir des cellules nobles ?

— A partir des cellules de KUPFFER ?

— Origine recticulo histiocytaire ?

Rôle physiologique

Sa transformation en fibrine ou fibrinotransformation se fait sous l'influence d'un enzyme, la thrombine qui n'existe pas dans le sang normalement. Par contre la thrombine est abondante dans le caillot et le sérum.

Une solution de fibrinogène + thrombine = *coagulation*.

Donc la thrombine suffit à elle seule à déclencher le phénomène de la coagulation.

Des essais approfondis' ont indiqué que :

Le taux de fibrinogène est double ou même quadruplé :

— trois à sept jours après le début d'une infection pulmonaire bactérienne aigue;

— quatre à cinq jours après une opération;

— cinq jours après le début d'un traitement anticoagulant par le dicoumarol;

— en cas de pancréatite aigue;

— dans le rhumatisme articulaire aigu.

Le taux de fibrinogène est diminué :

— dans les maladies à virus, à partir de la deuxième semaine et peut demeurer pendant sept mois au-dessous de son niveau normal;

— lors des lésions du parenchyme hépatique (surtout atrophie jaune aigue du foie);

— dans les dysfonctionnements hépatiques secondaires à des brûlures étendues;

— dans les leucémies, le foie cardiaque;

— dans des cas rarissimes de :

fibrinopenies constitutionnelles,

fibrinasthénies acquises,

où la valeur fonctionnelle du fibrinogène est insuffisante.

II

LES TROUBLES DES PROTEINES PLASMATIQUES

1° *HYPER OU HYPOPROTEINEMIES GLOBALES*

Il s'agit d'une augmentation ou d'une diminution totale de la quantité des protéines. C'est donc un trouble quantitatif. Cela est dû à une concentration ou à une dilution du plasma provenant de causes très diverses.

Elle n'offre dans la pratique que peu d'intérêt et nous ne nous y attarderons pas.

2° *DYSPROTEINOSES*

Qui consistent en un trouble portant sur la *qualité* des protéines ou de certaines protéines.

Plusieurs types sont à considérer :

1° Type HYPOALBUMINIQUE PUR

Il y a abaissement du taux de l'albumine, les globulines restant normales. Leur pourcentage, de ce fait, devient plus élevé en raison de la baisse de l'albumine. Il s'agit d'une carence d'apport caractéristique et facilement corrigible. Cette carence pouvant être due soit à une alimentation insuffisante, soit à un trouble de l'absorption digestive.

2° Type INFLAMMATOIRE

Dans ce type l'albumine est conservée ou très légèrement diminuée, le fibrinogène est augmenté pendant la période aiguë, les globulines sont augmentées. Cet ensemble est assez caractéristique et permet d'individualiser deux types :

— *Type inflammatoire aigu*, que l'on trouve dans les affections aiguës (pneumonie vraie, rhumatisme articulaire aigu, pleurésie sérofibrineuse). Là, on a une augmentation nette du fibrinogène et des globulines alpha 2 qui souvent atteignent un chiffre double ou triple de la valeur normale.

— *Type inflammatoire chronique*: il est caractérisé par une augmentation des globulines gamma avec parfois une augmentation associée des globulines alpha 2 ou bêta. Cette augmentation des globulines gamma est en rapport étroit avec la gravité de l'affection en cause, si bien que l'interprétation électrophorétique de ces type-là est plus facile dans les formes graves. Comme exemple nous citons la tuberculose chronique, les polyarthrites chroniques, la maladie d'OSLER, le KALA AZAR.

Il semble qu'on puisse ranger à côté de ce type inflammatoire les anomalies globuliniques observées au cours des tumeurs malignes et des hémopathies malignes. On assiste là souvent à une augmentation irrégulière des trois fractions globuliniques.

3° Type LIPEMIQUE

Caractérisé par une hyperglobulinémie bêta.

Dans ce cas-là, les lipides du sang augmentent et forment avec les globulines bêta des liaisons stables ou cenapses. Ces globulines sont donc bloquées et deviennent physiologiquement inutiles.

Le taux des globulines bêta s'accroît, et l'accumulation des lipides sur ces globulines bêta crée un aspect électrophorétique particulier. On a alors des frontières *Alpha 1*, *Alpha 2* et *Alpha 2*, *Bêta* peu nettes (CARLI).

Un tel aspect se rencontre dans le diabète, dans l'artériosclérose, dans les hypercholestérolémies et dans tous les ictères.

4° Type NEPHROTIQUE

Les fractions *Alpha 2* et *Bêta* atteignent des chiffres considérables pouvant atteindre six fois le taux normal. Ces fractions sont mal limitées l'une de l'autre. La fraction albuminique est effondrée (CARLI dans sa Thèse rapporte un cas avec seulement 5 % d'albumine).

L'électrophorèse des protéines urinaires montre qu'il s'agit surtout d'albumine. Le tracé électrophorétique est très caractéristique et impose le diagnostic de néphrose lipoïdique.

5° Type D'INSUFFISANCE HEPATIQUE (ou cirrhotique)

Là, il n'y a pas de synthèse des acides aminés alimentaire. L'albumine est très abaissée. Les globulines gamma sont très augmentées mais sont représentées sur la courbe électrophorétique par un dôme très aplati qui signe leur manque d'homogénéité. Ce tracé est caractéristique de l'insuffisance hépatique telle qu'elle se manifeste dans les cirrhoses. Au contraire lorsqu'il y a un ictère (cirrhose ictérigène), l'insuffisance hépatique se marque par une hyperglobulinémie gamma, et l'ictère par une hyperglobulinémie bêta (de type lipémique).

6° Type PARAGLOBULINIQUE

Il y a fabrication de globulines anormales de structure différente de celle des globulines normales. On peut avoir trois ordres d'anomalies des globulines :

— Une hyperglobulinémie *Bêta* ou *Gamma* simple (ce qui est banal).

— Apparition de cryoglobulines, c'est-à-dire formation d'une globuline pathologique sensible au froid.

— Macroglobulinémie avec formation d'une globuline d'un poids moléculaire très élevé.

On les rencontre dans :

a) Le myelome multiple.

b) Le Syndrome de WALDENSTROM ou purpura hyperglobulinémique, qui se caractérise :

— par l'absence de myelome;

— par une paraglobulinémie (le sang ne contenant pas de globulines normales mais des paraglobulines);

— par des hémorragies.

Les paraglobulines entraînent un trouble de l'hémostase par un double processus :

1° Elles paraissent empêcher la transformation du fibrinogène en fibrine.

2° Elles n'assurent pas correctement la nutrition de l'endothélium capillaire.

Enfin certaines globulines pathologiques peuvent se comporter comme des anticorps vis-à-vis de certains facteurs de coagulation, par exemple des anticorps anti-G.A.H.

C'est le cas d'une observation faite au *Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse*, et que nous devons à l'obligeance du docteur RUFFIE.

III

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Cirrhose éthylique inflammatoire et grasseuse à évolution chronique, à forme sub ictérique et hydropigène mais non hémorragique malgré une fibrinolyse spontanée, une thrombocytopénie à 60.000, une prothrombinémie à 40 %, une baisse des albumines à un taux de 25 % et une hyperglobulinémie gamma à 50 %.

M. L., âge 60 ans.

Entre le 26 décembre 1953 dans le service du Professeur BOULET pour ascite, œdème des membres inférieurs, sub ictère chez un ancien éthylique.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis l'été 1953 ce malade a présenté un amaigrissement important accompagné d'anorexie, de pituites matinales, d'une diarrhée post prandiale avec selles fréquemment noirâtres.

Le malade n'a jamais présenté d'hématémèse.

En même temps le malade a constaté une augmentation du volume de l'abdomen qui devient tendu et douloureux.

Au mois de décembre 1953, le sujet a présenté une crise douloureuse de l'hypochondre droit, assez violente, sans irradiation vers l'épaule, et d'une durée de un à deux jours.

En même temps, apparition d'un ictère franc avec urines foncées, selles verdâtres mais non décolorées.

Depuis le malade demeure sub ictérique.

Antécédent : éthyliste important avoué depuis l'âge de vingt ans.

L'examen d'entrée montre un sujet amaigri et sub ictérique.

* Les examens sanguins des observations I, II, III, V, ont été effectués au Centre d'Hématologie de Montpellier. (P. CAZAL et P. IZARN).

4° Etude des différents facteurs plasmatiques.

- Fibrinogène (3 à 5 gr par litre de plasma) : 4,4 gr.
- Temps de QUICK (13 à 15 s.) : 10 s.
- Taux de prothrombine : 100 %.
- Recherche d'un anticoagulant par l'épreuve d'un mélange de plasma : *négative*.

5° Etude des différents facteurs sériques :

Temps de prothrombine sérique résiduelle 4 h. après la coagulation : sup. à 60 secondes. (Normalement supérieure à 30 secondes.)

Taux de prothrombine sérique résiduelle : inf. à 5 %.

Fibrinolyse à la vingt-quatrième heure : *totale*.

Hémogramme :

G.R. : 5.000.000.

G.B. : 4.400.

Plaquettes : 80.000.

Réticulocytes : 20.000.

Valeur globulaire : 1.

Hémoglobine : 100 %.

Concentration hémoglobinique : 100.

Formule leucocytaire (pour 100) :

Polynucléaires neutrophiles 44 (60 à 75)

Polynucléaires éosinophiles 1

Lymphocytes 52 (15 à 35)

Monocytes 4 (0 à 10)

Formes anormales 0

Analyse électrophorétique du sérum :

Chiffres normaux

Albumine 30 % (N : 55-60 %).

Globulines :

Alpha 1 4 (3 à 6 %)

Alpha 2 6 (6 à 10 %)

Bêta 10 (12 à 18 %)

Gamma 50 (12 à 17 %)

Ponction d'ascite : 5 l. 500.

Examen du liquide d'ascite.

Cytologie :

Lymphocytes 66 %

Polynucléaires 12 %

Cellules endothéliales 22 %

Bactério :

Nombreux bacilles gram négatif, rares cocci gram positif.

P.B.F.: importante sclérose avec stéatose parenchymateuse inflammatoire.

Sang :

Résistivité électrique 18° : 117,6 ohms/cm.

Natrémie en Na : 2,88 gr/1.

Kaliémie en K : 0,168 gr/1.

Calcémie en Ca : 98 mmgr/1.

Urines :

Ca : 0,043 gr/1.

Na : 0,24 gr/1.

K : 1,34 gr/1.

Comme traitement, le malade reçoit :

- Extrait hépatique intra-veineux.
- Méthionamine.
- Nicobion.
- Laroscorbine.
- Plasma.
- Auréomycine.

De nombreux examens pratiqués les jours suivants montrent :

1° Thrombocytopénie qui s'aggrave et qui tombe à 40.000.

2° Un allongement du temps de QUICK : 19 secondes.

3° Un taux de prothrombine à 40 %.

4° Une lyse secondaire du caillot cruorique retractoré en moins de vingt-quatre heures.

A l'électrophorèse du sérum une baisse des albumines à 25 % et une hypergamma globulinémie à 50 %.

Le malade sort du service le 13 février 1954.

A partir de ce moment et jusqu'à 29 novembre 1954 le malade reviendra onze fois dans le service pour ponctions d'ascite d'urgence.

Les examens de laboratoire pratiqués chaque fois montrent les mêmes anomalies.

En résumé, nous venons de voir le cas d'un malade qui a présenté une cirrhose éthylique avec évolution chronique à forme subictérique et hydropigène, mais *non hémorragique*.

La ponction biopsie du foie a montré une sclérose importante avec stéatose parenchymateuse inflammatoire.

Ce malade n'a jamais présenté de syndrome hémorragique (il ne nous semble pas devoir retenir le purpura discret qui a été relevé au début de son hospitalisation et une réaction de MEYER légèrement positive dans ses selles) alors qu'il avait des raisons particulières de saigner. En effet, le bilan d'hémostase s'est montré complètement perturbé avec :

— Thrombocytopénie à 40.000.

— Une hypoprothrombinémie qui s'aggrave au cours de l'évolution et qui tombe de 100 % à 40 %.

— Une fibrinolyse à la vingt-quatrième heure (sans fibrinopénie = 4 gr).

— Une dysprotéinose importante objectivée à l'électrophorèse par :

Albumine : 25 %.

Globline Gamma : 50 %.

OBSERVATION N° 2

*Ethylisme. — Cirrhose hépatique ictérigène et hydropigène
— Fibrinolyse. — Hyperglobulinémie pseudo myélomateuse. — Syndrome hémorragique grave.*

V... E..., 67 ans.

Ancien employé des hospices (Font d'Aurelle).

Entre dans le service le 22 octobre 1953 pour insuffisance cardiaque.

Il est adressé par le Service du Professeur AIMES, après avoir subi la mise à plat d'un fistule anale pour laquelle il était hospitalisé en chirurgie générale et qui avait été découverte en août 1953.

Les examens pratiqués en chirurgie s'étaient tous montrés normaux.

— Azotémie à 0,20.

— Glycémie à 0,80.

— Urines normales.

— BW négatif.

Seul un ECG avait montré une légère déviation de l'axe électrique du cœur vers la gauche.

Dans les antécédents de ce malade on relevait :

— Une typhoïde à l'âge de 7 ans.

— Une congestion pulmonaire dont la date n'a pu être précisée.

— Une hypertension artérielle à 22 suivie d'un ictus en 1952.

A l'examen d'entrée ce malade se présentait sous un bon aspect général.

A l'auscultation du cœur on trouvait un petit souffle systolique apexien. La TA était à 15-7.

Par ailleurs, l'examen de l'appareil pulmonaire, du système nerveux, de l'abdomen ne révélait aucune anomalie.

Le 26 octobre 1953.

Le malade est très asthénique.

On note :

— un subictère conjonctival;

- *un purpura* sur les membres et le tronc;
- une température à 38°;
- les urines sont foncées.

Signe du lacet négatif.

- Azotémie à 0,25.
- QUICK = 19".
- HOWELL = 2,30.
- Hypoprothrombinémie : 50 %.

Il est institué un traitement à la tifomycine et à la methionamine.

Le 1^{er} novembre 1953.

Apparition d'un clocher fébrile à 38°. Une hémoculture pratiquée le 28 octobre 1953 avait été négative. A cette date-là une numération globulaire avait montré :

- GR : 4.100.000.
- GB : 4.400.
- Plaquettes : 80.000.

Le 10 novembre 1953.

Le malade reçoit comme traitement : Laroscrobine. Méthionamine K Thrombyl. Chloromycétine - Pénicilline.

Dans la nuit du 20 novembre 1953 le malade a présenté trois selles sanglantes de sang rouge.

- L'abdomen était très ballonné.
- Le foie non perçu.
- La rate légèrement percutable.

L'examen du SN permettait de noter une diminution des réflexes rotuliens, une absence des achilléens. Pas de BABINSKI.

L'examen des téguments montrait un œdème des membres inférieurs et un placar de lymphangite du M I D.

Le diagnostic d'ictère pseudo grave avec purpura, mœlena, œdèmes et ascite était posé. (Docteur VALAT.)

Le 21 novembre 1953.

Un bilan pratiqué ce jour-là montrait :

- G.R. : 3.200.000.
- G.B. : 13.500.
- MAC LAGAN : 5,2 unités.
- GROS : 1,8 cm³.
- HANGER : X++++
- Plaquettes : 130.000.

Le 30 novembre 1953.

On assiste à une *extension du purpura* et à un *méléna* à répétition malgré une thérapeutique par le K Thrombyl (200 mmgrs par jour).

La température en clocher à 38°5 persiste toujours malgré 1 million d'U. de pénicilline et 2 grs de tifomycine par jour.

Par ailleurs le malade reçoit toujours laroscorbine, thrombase, méthionamine.

Le 3 décembre 1953.

— WRIGHT — positif au 1/20.

— VIDAL — négatif.

La tifomycine est abandonnée et remplacée par l'auro-mycine à 2 grs par jour. On assiste à une défervescence.

Le 17 décembre 1953.

— GROS = 1,5 cm³.

— MAC LAGAN = 5,2 unités.

— HANGER = ++++

Le 25 décembre 1953.

Nette amélioration. La température est redevenue normale. Disparition du purpura, mais persistance de gros œdèmes des M.I. Ascite avec météorisme.

L'électrophorèse montre une hyperglobulinémie bêta et gamma et une diminution des albumines.

Le malade reçoit toujours : auro-mycine, méthionamine, K thrombyl, thrombase, pilules de lancereaux, quatre par jour pendant dix jours.

Le 2 janvier 1954.

Les œdèmes des M.I. ont très nettement diminué. On assiste à une amélioration générale par la thérapeutique des cirrhoses (extraits hépatiques, choline, K thrombyl, transfusion de sang).

Mais persistance des troubles de la crase sanguine sans manifestations cliniques.

— Diminution du taux de prothrombine.

— Fibrinolyse à la vingt-quatrième heure.

— Sang hypocoagulable avec 1 U. d'héparine (on ne trouve toutefois pas de substance anti-coagulante).

La P.B.F. est contre-indiquée.

Le malade sort du service le 22 janvier 1954.

EN RESUME :

Cirrhose éthylique, décompensée à l'occasion d'une surinfection, et évoluant sous forme d'istère grave :

- sub-ictère;
- syndrome hydropigène important;
- *syndrome hémorragique grave*, avec :
purpra des membres et du tronc.
hémorragies digestives à répétition (melena).

Réagit au traitement hémostatique et aux transfusions.
P.B.F. contre-indiquée.

Bilan d'hémostase :

- Thrombocytopénie à 50.000 (*rate* percutable).
- Hypoprothrombinémie à 25 %.
- Hypocoagulation en présence de 1 unité d'Héparine.

ET SURTOUT :

- Fibrinopénie : 1,30 gr.

et après guérison du syndro-hémorragique clinique on constate l'apparition d'une *fibrinolyse totale à la vingt-quatrième heure*.

L'électrophorèse présente d'ailleurs des modifications importantes depuis le début de l'observation. Ces modifications coïncident avec l'apparition de la fibrinolyse.

EN RESUME :

Malgré la constatation d'une fibrinolyse pathologique chez deux cirrhotiques, *nous n'avons pu mettre en évidence de relation* entre le phénomène et le Syndr. hémorragique des hépatiques, puisque :

— *dans le premier cas*, malgré une fibrinolyse constatée à plusieurs reprises, le malade ne présentait aucune hémorragie spontanée ou provoquée (PBF sans incident);

— *dans le deuxième cas*, nous avons été étonnés de voir apparaître la fibrinolyse, après disparition du Syndr. hémorragique sur le plan clinique.

Reste à débattre :

— *la cause* de cette fibrinolyse chez les hépatiques en particulier;

— et la part que peut prendre ce trouble de l'hémostase en cas de syndr. hémorragique.

1° EN CE QUI CONCERNE LA PATHOGENIE DE LA FIBRINOLYSE

Le problème est assez confus. En effet, beaucoup de fibrinopénies ont été étiquetées comme telles. alors qu'elles relevaient du processus de la fibrinolyse. Cette confusion étant due aux procédés de dosage du fibrinogène par pesée du caillot de fibrine. Il ne s'agit donc pas d'une « fibrinogénopathie » intéressant qualitativement ou quantitativement le fibrinogène, mais d'une agression lytique sur le caillot de fibrine constitué, due à une action enzymatique du couple fibrinolysine-antifibrinolysine.

par excès de fibrinolysine
soit

par inhibition de l'antifibrinolysine.

C'est ce dernier mécanisme que l'on invoque le plus volontiers chez les hépatiques, du fait d'une défaillance de l'anti-F (REVOL et FAVRE-GILLY).

2° PHYSIOPATHOLOGIE DES HÉMORRAGIES DES HÉPATIQUES EN RAPPORT AVEC LA FIBRINOLYSE DU CAILLOT

La littérature ne contient que peu de cas de *syndromes hémorragiques par fibrinolyse*. Soit une vingtaine de cas en tout et dans ce nombre trois seulement concernant des cirrhoses hépatiques.

— Deux observations de TAGNON REVENSON DAVIDSON TAYLOR.

— Une observation de VACHON et FAVRE-GILLY.

qui sont des observations d'hémorragies digestives incoercibles qui ont provoqué la mort. Sans autres troubles de l'hémostase. Donc ce sont des cas purs.

Par contre, les observations de fibrinolyse chez les hépatiques, où le rôle dans le syndrome hémorragique n'est pas exclusif, sont beaucoup plus fréquentes.

La fibrinolyse apparaît dans un *ensemble de troubles de l'hémostase*, fragilité capillaire, hypoprothrombinémie,

hypoplaquettose, etc., signant la défaillance des fonctions anti-hémorragiques de l'organisme.

Il semble toutefois, et cela tombe sous le sens, que la lyse du caillot donne un caractère particulièrement incoercible aux hémorragies spontanées ou provoquées, en raison de la disparition plus ou moins rapide du bouchon hémostatique.

Mais le phénomène de fibrinolyse du caillot n'est pas en lui-même source d'hémorragie et seules les occasions pathologiques ou accidentelles de faire saigner se verront aggravées surtout dans leur durée.

C'est le cas chez les cirrhotiques de l'aggravation des hémorragies, des varices œsophagiennes par hypertension portale.

En dehors de l'insuffisance hépatique grave, la fibrinolyse a été couramment mise en avant pour expliquer la disparition du fibrinogène que l'on constate dans certains syndromes hémorragiques.

Ce phénomène a été étudié par l'Ecole Toulousaine à propos des *Afribrinémies en obstétrique*.

Les travaux effectués montrent que, dans ces cas au moins, le rôle de la fibrinolyse a été exagéré.

Il s'agirait plutôt d'un excès de thromboplastine : en effet il n'y a pas disparition du fibrinogène, mais transformation du fibrinogène en fibrine que l'on retrouve sous forme de dépôts dans les petits vaisseaux. En somme, en présence d'un excès de thromboplastine le fibrinogène précipite « *en bloc* » et devient par la suite incapable d'assurer son rôle normal dans la coagulation.

Par ailleurs, E. EICHENBERG et M. SCHMIDHAUSER-KOPP ont mesuré à 38° C la fibrinolyse des caillots obtenus en ajoutant de la thrombine à des solutions de fibrinogène. Ils ont employé la méthode de KAUTZSCH et RAUSCHER, qui détermine la fibrine résiduelle après une incubation plus ou moins prolongée.

L'examen microscopique différentiel des phases a montré que les caillots, obtenus par adjonction de la quantité minima nécessaire de thrombine, ne présentent pratiquement aucune perte de substance au bout de vingt-quatre heures. La vitesse de dissolution du caillot augmente proportionnellement à la quantité de thrombine utilisée pour la coagulation pour autant qu'elle ne dépasse pas la valeur-limite d'environ 1 mgr. de thrombine pour 1 mgr. de fibrinogène.

Si l'on ajoute de la thrombine une fois le processus de coagulation terminé, on accélère également la fibrinolyse.

Les fibres de fibrine et le réseau de coagulum sont d'autant plus fins que la concentration de thrombine est plus grande.

Sur la base de leur expérience, les auteurs concluent que la thrombine contient un facteur fibrinolytique ou bien qu'elle agit elle-même comme tel.

Ses propriétés fibrinolytiques se transmettent à la fibrine au cours de la coagulation.

Expérimentalement l'injection de thrombine intra-veineuse à un animal provoque un dépôt de fibrine dans les capillaires. On peut réaliser ainsi une véritable défibrination. (Les mêmes résultats peuvent être obtenus avec la thromboplastine.)

On a vu certains cas analogues chez l'homme. Après des injections de thrombine dans le but d'arrêter des hémorragies, on a vu augmenter ces hémorragies. Il est donc conseillé de ne pas traiter les hémorragies par la thrombine intra-veineuse mais seulement en application locale.

Peut-on dans ces cas-là parler de syndrome hémorragique dysprotéique ?

OBSERVATION N° 3

Amylose digestive et rénale avec syndrôme hémorragique terminal

C. L., 62 ans. Concierge au Collège de Paulhan.

Entre dans le Service du Professeur BOULET le 16 juin 1953.

Depuis dix ans environ, le malade se plaint de douleurs gastriques vagues, à type de pesanteur, calmées par les poudres alcalines, sans avoir toutefois de cycle ulcéreux net.

- Depuis deux mois ces manifestations ont augmenté.

Pesanteurs gastriques après la prise des aliments sans vomissements ni régurgitation. Nombreuses éructations. Glossite avec dépapillation et épaississement de toutes les muqueuses de la bouche. Dysphagie et refus de s'alimenter.

Amaigrissement de 10 kilogrammes en un mois.

Dysphonie : voie rauque.

Dyspnée d'effort, sans manifestation cardiaque

Enfin, depuis un mois et demi, apparition d'une albuminurie importante.

Comme antécédents personnels :

Le malade présentait une plaie de guerre (1914-1918) du tibia gauche, avec mauvaise réduction et suppuration interminable jusqu'en 1950 environ. Le membre présentait un raccourcissement de 4 cm environ.

Enfin au niveau de ce membre étaient apparues, depuis six mois, des douleurs importantes qui avaient fait poser, par M. le Professeur LAPEYRE, l'indication d'amputation des deux tiers inférieurs de la jambe.

A son entrée dans le Service, le poids du malade était de 80 kilogrammes.

Les antécédents familiaux n'indiquent rien de particulier (femme en bonne santé, 3 enfants en bonne santé).

A l'examen du 16 juin 1953.

— L'abdomen est souple, légèrement météorisé.

— Sans gros foie.

— Sans grosse rate.

- Sans points douloureux (MURPHY-MAC BURNAY).
- La langue est rouge et décapillée.
- Presque insensible.
- Pas d'hémorragies.
- Les poumons présentent une respiration soufflante avec submatité des deux bases.

- Le cœur est régulier, bien frappé.

- La T.A. est à 15-8.

- Système nerveux : R.A.S.

- Il n'y a pas d'adénopathies.

Le 17 juin 1953.

Les tests hépatiques sont pratiqués et se révèlent tout à fait normaux.

- Thymol test : 0 unité M.L.

- Céphaline cholestérol test = 0.

- Le chlore sérique est à 3,65 gr par litre.

L'auscultation du cœur permet de noter l'apparition de quelques extra-systoles, d'un petit souffle systolique de la base, d'un petit rythme à trois temps, apexien.

Il n'y a pas d'œdèmes.

E.C.G. : pratiquement normal.

Le 23 juin 1953.

Une biopsie linguale est pratiquée. Elle montre une amyloïdose linguale.

Une *P.B.F.* est également pratiquée qui montre :

- une infiltration assez diffuse par des éléments variés (lymphocytes, histiocytes, éosinophiles);

- hypertrophie kupferrienne avec signe d'érytrophagie Kupferrienne, surcharge pigmentaire hépatique importante, de rares cellules graisseuses. *Absence d'amylose.*

Le 26 juin 1953.

Le malade est mis à la cortisone (300 mmgrs) en cure progressivement décroissante.

Le 2 juillet 1953.

Apparition de diarrhée avec brûlures localisées :

- sur les muqueuses buccale et linguale;

- sur l'anus et la verge.

La cortisone est augmentée progressivement. Les brûlures sont calmées à 110 mmgrs.

La cortisone est augmentée de 10 mmgrs par jour jusqu'au 20 juillet, où elle est à 160 mmgrs (cinq jours à 160 mmgrs).

Le 18 juillet 1953.

Le malade présente une asthénie très importante avec une aréflexie rotulienne et achilléenne. BABINSKI positif à droite. Il est mis au chlorure de potassium à 2 gr. par jour.

Le 24 juillet 1953.

Persistance de l'aréflexie et du BABINSKI droit. Arrêt de la cortisone.

Perfusions de sang, précédées d'une ampoule de 2 mmgrs de chlorure de K, tous les deux jours.

Le 30 juillet 1953.

L'asthénie persiste toujours ainsi que l'aréflexie tendineuse, mais on ne retrouve plus de BABINSKI.

Le 4 août 1953.

Déjà à son entrée le malade présentait une *hypoprotrombinémie* à 25 %. Nous voyons tomber cette *hypoprotrombinémie* à 10 %, malgré l'administration massive de K-thrombyl, de sang, de plasma, de protamine. En même temps nous constatons l'apparition d'un syndrome hémorragique grave objectivé par du moelena et des gingivorragies.

— TA effondrée.

— Pouls filant.

— Anurie.

— Hyperazotémie à 1,80 gr.

La mort survient dans la nuit du 3 au 4 août 1953.

Nécropsie.

— Rein : amylose rénale franche

— Foie : substance amorphe abondante dans les sinusoides.

Probablement amylose atypique.

*
**

EN RESUME, nous venons de voir le cas d'un malade entré dans le Service pour troubles digestifs assez diffus, se traduisant par des signes bucaux avec macroglossie, dysphagie et des signes entéritiques peu précis.

En deuxième lieu nous avons assisté à une albuminurie importante dosée à plusieurs grammes par litre.

Cette double association a fait suspecter aussitôt une maladie amyloïde, ce qui a été confirmé par une biopsie de

la langue qui a mis en évidence une précipitation de substance amyloïde tout le long du corps muqueux de MALPIGHI, dans la paroi des vaisseaux, ainsi que dans quelques fibres musculaires. Les autres explorations qui ont été faites se sont montrées négatives. Pas de néoformation digestive, ni de signes d'entérite simple. Uro-veineuse normale.

Il s'agissait d'une maladie amyloïde assez diffuse et il est bien certain qu'il faut prendre en considération une *fracture* comminutive de guerre du tibia gauche qui a suppuré par intermittence depuis lors et jusqu'en 1950 environ.

Enfin au cours d'un séjour hospitalier est apparue une *hypoprothrombinémie avec syndrome hémorragique grave*.

Une ponction biopsie du foie a démontré que cette hypoprothrombinémie ne dépendait pas d'une amylose hépatique. La preuve semble fournie par les deux examens du foie qui se sont montrés différents.

En effet, la ponction biopsie du foie n'a pas montré de signe d'amylose tandis que la nécropsie a montré une amylose atypique de l'organe.

Toutefois l'origine de cette hypoprothrombinémie reste assez mystérieuse.

Elle est vraisemblablement liée aux perturbations métaboliques de l'amyloïdose que ce malade présentait.

Le mécanisme de l'hypoprothrombinémie s'explique mal, d'où possibilité de relation avec une dysprotéinose objectivée à l'électrophorèse.

On trouve en effet :

- les fractions alpha et bêta élevées;
 - l'albumine abaissée.
-

DÉTAIL DES EXAMENS DE LABORATOIRE

HÉMOGRAMME

	3-7-53	1-8-53	2-8-53	3-8-53
Volume globulaire TOTAL	44	54	58 cc	60
Globules rouges ...	5.250.000	6.500.000	6.800.000	7.250.000
Globules blancs ...	9.300	7.600	9.200	8.600
Plaquettes	200.000	agglutinées		agglutinées
Reticulocytes	20.000	20.000	20.000	20.000
H.G.	105 %	130	136	145
V.G.	1	1	1	1
Concentration hémoglobinique	100 %	100	100	100
Formule leucocytaire				
Polynucléaires				
neutrophiles	82	74	82	80
eosinophiles		2		
lymphocytes	16	22	16	18
monocytes	2	2	2	2
Formes anormales ...				
hémolyse débutante 4 %				
hémolyse totale 2,5 %				
Résistance globulaire.				

DATES	SANG									
	Glucose	Urée	R A	Cholestérol	Lipides	Prothrombine	Calcémie	Phosphorémie	Kaliémie	Phosphatases
17-6-53	0,84	0,40	43,3	1,47	6,8	29 %				
20-6-53				1,54						
29-6-53		0,35							0,346	
30-6-53		0,30					94,50 m/mg.	36,50	0,24	5 UB %
3-7-53		0,55								
6-7-53		0,55							0,25	
8-7-53		0,65								
10-7-53										
11-7-53	0,80	0,60	48,1							
13-7-53		0,60								
15-7-53		0,60								
17-7-53		0,45								
20-7-53		0,60							1,846	
21-7-53										
22-7-53		0,55								
25-7-53										
27-7-53		0,30								
29-7-53									0,180	
30-7-53				2,05	15g.40 ‰					
31-7-53						14 %				
1-8-53						12 %				
4-8-53						20 %				

	ELECTROPHORESE SANG (Sérum)						ELECTROPHORESE URINES					
	Alb.	Alpha 1	Alpha 2	Bêta 1	Bêta 2	Gamma	Alb.	Alpha 1	Alpha 2	Bêta 1	Bêta 2	Gamma
18-6-53	N	N	N	—	+	—						
23-6-53	—	N	N	N	+	—					+	
3-7-53	42,5	7,5	20	17,5		12,5	46 %	46 %				8 %
20-7-53	39,5	6,5	19,5	26		8,5	50 %	7	11	11		21
4-8-53	32	5,5	23	25,5		14						
Chiffres normaux %	55-60	3-6	6-10	12-18		12-17						

Examen des selles : 3 juillet 1953.

Graisses totales : 2,52 gr. pour 100 de selles.

Acides gras : 0,30 gr pour 100 de selles.

Graisses neutres + insaponifiables : 2,22 gr. pour 100 de selles.

11 juillet 1953 : bande de WELTMANN raccourcie (N° 2).

17 juillet 1953 : bande de WELTMANN raccourcie (N° 1).

OBSERVATION N° 4

Syndrome hémorragique par afibrinémie aigue et avitaminose C réversibles au cours d'un lymphoblastose dicryptoleucosique.

Les manifestations hémorragiques des leucoblastoses sont habituellement et à juste titre, imputées à l'anomalie de la myélopoïèse et en particulier à la sidération de la plaquettopoïèse. Dans le cas rapporté par M. JAMBON, L. BERTRAND et J. MIROUZE (*Le Sang*, 1948, pp. 695-702) (Réunion Internationale d'Hématologie, Paris, mai 1948) l'incoagulabilité sanguine était aussi liée à une *afibrinémie* avec *avitaminose C réversibles*. La rareté d'un tel fait justifierait à elle seule sa relation et mérite qu'on y revienne.

Les auteurs se sont attachés à souligner les difficultés de diagnostic.

En effet plusieurs sternogrammes successifs avaient été normaux lorsqu'enfin un prélèvement de moelle tibiale permit d'affirmer la leucose à lymphoblastes : la phase *dicryptoleucosique*, selon l'expression de P. CHEVALIER, a donc été particulièrement longue; cela n'est plus pour étonner au cours d'une lymphoblastose subaigue (CAZAL et BERTRAND).

Enfin l'aspect des lésions cutanées avait retenu l'attention des auteurs. Cet aspect avait en un temps orienté vers les diagnostics de maladie de LIBMAN-SACHS ou de maladie trisymptomatique de GOUGEROT : en fait, il s'agissait de *leucémides à type d'érythème polymorpho-nouveux*.

Voici l'observation telle qu'elle a été publiée en 1948.

HISTOIRE

Le jeune Jean L... (obs. N° 10.950), âgé de 5 ans, jusqu'à en excellente santé apparente, présente en juillet 1947 un asthénie croissante avec manque d'entrain et une fièvre irrégulière atteignant souvent 39°.

Pendant plusieurs semaines, les diverses explorations cliniques, radiologiques et humorales sont négatives : seul un hémogramme attire l'attention de son médecin :

— G.R. : 2.390.000.

— G.B. : 2.400 (dont 32 polynucléaires, 3 monocytes, et 65 lymphocytes %).

— Plaquettes : 90.000.

Un premier sternogramme en date du 27 septembre était entièrement normal (P. CAZAL). L'enfant est hospitalisé à la clinique PASTEUR le 10 octobre 1947 pour une anémie fébrile dont la nature reste à préciser.

EXAMEN

L'examen clinique, à l'entrée, montre uniquement des micropolyadénies diffuses et une éruption localisée à la face. Cette éruption, apparue au mois de septembre, a une topographie et une intensité variables d'un jour à l'autre; elle est constituée par des éléments érythématonodulaires non prurigineux, de petite dimension (pièce de 0,50 fr. à 1 fr.) et par des cocardes d'érythème polymorphe avec décoloration centrale. Le petit malade accuse en outre des douleurs du pied droit, mais sans signe objectif clinique ou radiologique.

Au début, les différents examens de laboratoire restent muets.

Intradermo réaction à la tuberculine au 1/100°, intradermo réaction à la mélitine sont négatives.

— B.W., sero-diagnostic de WRIGHT et WIDAL sont négatifs; VERNES resorcine = 23; BESREDKA $\pm$.

— Radiographie thoracique normale.

— Azotémie : 0,30.

— Hémocultures négatives.

— Urines normales.

— Signe du lacet négatif.

— Hémogramme : G.R. : 3.360.000. — G.B. : 3.400, dont 54 lymphocytes et 36 polynucléaires %.

— Plaquettes : 88.000.

Le sternogramme initial ne met pas en évidence d'éléments anormaux.

LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE

En définitive, le diagnostic devait rester en suspens pendant plusieurs jours; mais au cours de son hospitalisation, nous allions voir évoluer un syndrome hémorragique complexe d'une exceptionnelle gravité.

Le 16 octobre.

On note quelques pétéchie sur la langue; les intra-dermo faites le 12 et 13 octobre, les points de ponction veineuse ou d'injection médicamenteuse, les piqûres de moustiques même, sont tous devenus échymotiques. Il apparaît enfin quelques gingivorragies provoquées par la mastication. Il s'agit donc d'un purpura provoqué et non spontané. Il faut cependant signaler, au fond de l'œil gauche, une hémorragie en flaque le long de l'artère temporale inférieure.

Le même jour l'exploration de l'hémostase est pratiquée :

Le sang est incoagulable et le reste encore après cinq jours. Il ne coagule pas davantage en présence d'un excès de calcium. Ni le sang total, ni le plasma ne renferment de substances anticoagulantes, puisque ni l'un ni l'autre n'empêchent ou ne retardent la coagulation d'un sang normal. De même le sang du malade coagule en présence de sang ou de plasma normal. La légère scarification pratiquée pour la mesure du temps de saignement continue à saigner après trente-six heures.

Le signe du lacet est immédiatement et intensément positif.

La fibrine, la prothrombine, ne sont pas mesurables puisqu'il n'y a pas de coagulation.

L'intensité des troubles capillaires incite à mettre en train une épreuve d'ascorbicurie provoquée. Cette épreuve montre un important déficit en acide ascorbique. Fait plus curieux encore, on est stupéfait de voir s'estomper les troubles de la coagulation au fur et à mesure que se réalise la charge en acide ascorbique.

Le 20 octobre :

Le signe du lacet est devenu négatif, le temps de saignement n'est plus que de douze minutes trente; le sang est encore incoagulable; la fibrine n'est pas dosable; une lipidémie est de 10 gr.

Le 22 octobre :

On obtient dans les délais normaux (cinq à dix minutes) une coagulation partielle sous la forme d'un micro-caillot; par la suite, on assiste à la sédimentation du sang restant

Le 24 octobre.

Le temps de saignement, le signe du lacet, le temps de coagulation sont tous devenus normaux. La fibrinémie est de 1,43 gr, le temps de prothrombine est égal à celui d'un sujet sain; la calcémie est de 108 mmgr; la sérine est à 40,60 gr; la globuline à 36,2 gr; le rapport sérine-globuline est de 1,12.

La seule anomalie est donc une hypofibrinémie à 1,43 gr.

Ce même jour, on constate que l'éruption initialement localisée à la face, a envahi le thorax et la racine des membres supérieurs, quelques éléments sont également notés sur les jambes.

Le 5 novembre :

Une dernière exploration sanguine montre :

Signe du lacet négatif; temps de saignement et de coagulation normaux; temps de prothrombine normal; fibrinémie à 3,40 gr. Il n'existe donc plus aucune anomalie. Le seul traitement mis en train a été la charge en vitamine C. Signalons cependant que le premier jour où nous avons décelé le syndrome hémorragique, le 16 octobre, une injection intramusculaire de vitamine K a été pratiquée, elle n'a pas été renouvelée.

Nous ne pensons pas qu'une injection isolée ait pu modifier, après un temps perdu de quelques jours, les troubles de la coagulation de ce malade.

LE DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE

Tandis que le syndrome hémorragique est exploré et traité, les investigations sont multipliées pour étiqueter l'affection causale.

Après quatre sternogrammes successifs, de composition cellulaire normale, un tibiogramme (4 novembre) apportait le diagnostic de leucose lymphoblastique.

Voici le résultat des examens histologiques qui furent pratiqués.

— *Tibiogramme :*

Densité cellulaire normale. Envahissement presque complet (80 %) de l'étalement par des éléments blastiques à réaction peroxydasique négative; par ailleurs, 5 myélocytes, 5 polynucléaires, 10 normoblastes %.

— *Biopsie d'un ganglion inguinal :*

A la périphérie du ganglion les follicules lymphoïdes, bien que réduits, sont conservés, la partie centrale est formée d'une nappe dense d'éléments blastiques, avec nombreuses mitoses. En outre franche hyperplasie réticulaire des sinus.

— *Biopsie d'un élément cutané thoracique :*

Nombreux infiltrats lymphoblastiques dermiques à topographie periglandulaire et perivasculaire.

Cet enfant a quitté la clinique Pasteur le 5 novembre 1947. Par la suite, il devait être hospitalisé à Marseille où il a reçu deux cures de pénicilline à doses élevées (14.000.000 au total) et deux exsanguino-transfusions de deux litres chacune. Le décès est survenu le 25 décembre en hyperthermie avec une mastoïdite terminale. La dernière formule sanguine montrait 34.900 leucocytes, dont 98 cellules souches % (renseignements fournis par le Docteur R. BERNARD, de Marseille).

Donc, il s'agissait bien d'un leucose, il est vrai atypique, bien que les auteurs aient évoqué chez ce malade d'abord une maladie de LIEBMAN-SACHS, ensuite une maladie trisymptomatique de GOUGEROT. Et c'est un tibiogramme final qui permet enfin le diagnostic.

Mais ce qui retiendra le plus notre attention et que les auteurs ont déjà souligné, c'est « l'avitaminose C » et sur-l'afibrinémie toutes deux passagères, avec syndrome hémorragique grave, qui constituent des faits d'une exceptionnelle originalité au cours d'une leucose.

L'AVITAMINOSE C

Chez ce malade l'avitaminose C paraît donc indiscutable; les petites gingivorragies, les caries dentaires, la positivité du signe du lacet, l'épreuve de HARRIS et RAY, l'action remarquable de la vitamine C sont autant d'éléments en faveur de cette avitaminose C.

Certes, l'épreuve de saturation n'est pas à l'abri de toute critique comme test d'avitaminose, mais l'action spectaculaire de l'acide ascorbique chez ce malade prend ici une grande valeur en raison de sa netteté.

M. JANBON, E. BERTRAND et J. MIROUZE se demandent ensuite si l'avitaminose C n'est pas le facteur déclenchant

de certaines leucoses (selon la conception d'UHRY, MALLARME et AUQUIER.

Ils concluent : « Ce n'est pas l'avitaminose C qui favorise la leucoblastose mais bien au contraire, la leucose qui provoque l'avitaminose; la cellule leucosique comme la cellule cancéreuse dont elle possède les propriétés, étant avide de vitamine C. »

C'est un fait bien connu qu'il existe souvent un déficit considérable en vitamine C au cours des cancers.

L'AFIBRINÉMIE

Bien plus curieuse encore et bien plus attachante dans l'étude de ce sujet est l'existence d'une *afibrinémie totale* chez ce malade. FAVRE-GILLY, dans sa thèse, a bien isolé le syndrome, basé sur des constatations cliniques et hémato-logiques.

Le caractère provoqué (piqûres, mastication, signe du lacet) des hémorragies et du purpura est particulièrement net.

L'association d'un temps de saignement et de coagulation indéfiniment prolongés, signe une afibrinémie.

Au contraire, nous savons que dans l'hémophilie, dans les hypoprothrombinémies importantes, la coagulation est allongée mais existe toujours. Dans le cas qui nous occupe, la prothrombine et la fibrine sont initialement indosables. Toutefois à ce moment-là on ne pouvait pas affirmer l'existence de cette afibrinémie; en effet pouvaient être mis en cause : la présence d'une substance anti-coagulante à forte concentration, l'absence des autres constituants normaux de la coagulation (prothrombine, thromboplastine, calcium).

Or, les auteurs ont constaté que :

1° Le mélange de sang normal avec le sang du malade n'entravait pas la coagulation. Donc cela élimine l'hypothèse d'une substance anti-coagulante.

2° Le taux de prothrombine et de calcium ont été normaux dès qu'ils ont été mesurables alors que le taux de fibrine restait très bas. On l'a vu d'ailleurs croître progressivement (0,43, 1,43, 3,40).

Il semble donc bien que ce soit un déficit en fibrinogène qui paraisse en cause ici.

DERNIER ARGUMENT

Les auteurs avaient constaté lors de la remontée du taux de fibrine le phénomène de la coagulation-sédimentation avec micro-caillot cruorique que FAVRE-GILLY a le premier identifié et qu'il considère comme spécifique d'une fibrinopénie.

Le diagnostic d'affibrinémie n'était donc pas discutable. Plusieurs éléments ont été soulignés à ce sujet par M. JANBON, L. BERTRAND et J. MIROUZE :

1° Le caractère exceptionnel des *afibrinémies aiguës acquises*.

FAVRE-GILLY n'en relève que cinq observations : tuberculose miliaire de primo-infection avec atteinte hépatosplénique (OPITZ et SIDELBERG); cirrhose hépatique (WIPPLE); carcinomatose généralisée (JURGENS et TRAUTWEIN); atrophie jaune aigue du foie chez un grand brûlé (RISAK); cancer gastrique latent (GONIN et FAVRE-GILLY).

Enfin tout dernièrement une observation de FAVRE-GILLY (cirrhose ictérique et hémorragique, 1952).

2° La constatation d'une *afibrinémie aigue au cours d'une leucose* n'avait jamais été faite. Bien au contraire il est classique d'y rencontrer un taux de fibrine normal ou même assez élevé dans les formes hémorragiques (trois observations de LUTZ, une de FROMENT et une de CROIZAT, rapportées dans la thèse de FAVRE-GILLY).

Ce fait nouveau ne vient certes pas éclairer le mécanisme des hémorragies et du purpura des leucosiques, où règne encore une grande confusion.

3° Les auteurs ont constaté un foie indemne chez ce malade car on connaît en effet l'importance primordiale classiquement accordée au foie dans la fibrinopoïèse. Et il est à constater que l'atteinte hépatique, bien que souvent présente, fait défaut dans de nombreuses observations d'hypo ou d'affibrinémie et dans celle-ci en particulier.

C'est pour cette raison que l'affibrinopoïèse hépatique est actuellement très discutée par de nombreux auteurs : KISCH, FALUDI, CAMPELLONE, pensent que le système réticulo-histiocytaire joue un rôle essentiel dans l'élaboration du fibrinogène; d'autres auteurs estiment que c'est la moelle

osseuse qui intervient, enfin pour d'autres (PATEK et TAYLOR), le fibrinogène ou une substance préfibrinogène ne manquerait jamais, mais elle serait dans l'impossibilité de se transformer en fibrine.

4° *Absolument remarquable, enfin, est la réversibilité de cette afibrinémie.* On sait en effet qu'habituellement la constatation d'une afibrinémie signe un arrêt de mort à brève échéance. M. JANBON, L. BERTRAND et J. MIROUZE ont été des premiers à pouvoir faire la constatation d'une *afibrinémie aigue réversible*.

Tout se serait passé comme si le système fibrinopoïétique avait été sidéré un moment pour brusquement redevenir normal.

La réversibilité de l'afibrinémie est encore plus étonnante lorsqu'on s'aperçoit qu'elle coïncide avec un traitement vitaminique C.

Les auteurs se sont demandés s'il y avait là une relation de cause à effet ?

Classiquement il est admis que la vitamine C ne modifie pas le taux de fibrinogène; par contre elle peut réduire temporairement les temps de coagulation prolongés des hémophiles et des *hémophiles seuls*.

BOGER pense qu'elle intervient à la manière d'un coferment activant la prothrombine; mais elle devrait alors réduire les troubles de la coagulation par hypotherbinémie, ce qui n'est pas le cas.

Si l'on admet ici l'heureuse action de la vitamine C sur l'afibrinémie, comme les faits paraissent l'imposer, il semble plus logique d'admettre qu'elle agit directement sur la globuline anti-hémophile.

Les auteurs ont conçu l'enchaînement des faits de la manière suivante :

— Pour un motif ignoré la globuline anti-hémophile perd sa propriété coagulante; le fibrinogène existe, mais faute de globuline et malgré la présence de prothrombine, il est dans l'impossibilité de se transformer en fibrine.

L'acide ascorbique, par un mécanisme obscur, rend à cette globuline ses propriétés coagulantes et progressivement, tandis que son taux s'élève on voit la fibrine réapparaître.

Ainsi la vitamine C, sans action sur le fibrinogène, interviendrait dans la formation de la fibrine par l'intermédiaire de la globuline anti-hémophile.

L'avitaminose C habituelle, au cours des néoplasies, a donc entraîné, au cours d'une lymphoblastose, une disparition momentanée de la fibrine, : et cela, semble-t-il, par l'intermédiaire de la globuline anti-hémophile.

Toutefois, à la lumière des conceptions modernes, on peut se demander s'il s'agissait d'une afibrinémie véritable ou d'une fibrinolyse spontanée.

OBSERVATION N° 5

Syndrome hémorragipare grave dysprotéique coïncidant avec un hypersplénisme au cours d'une maladie de WALDENSTROM.

On trouve dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM les mêmes groupes de réactions sanguines que dans les plasmocytomes; toutefois les tableaux cliniques diffèrent : pas de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse, pas de foyers osseux visibles sur les radiographies, pas de protéinurie de BENCE-JONES.

La maladie de WALDENSTROM fait donc partie du groupe des *dysglobulinémies malignes hémorragipares*, syndrome mis en évidence récemment par l'ultracentrifugation et l'électrophorèse.

Cette maladie associe :

— *un état hémorragique;*

— *des troubles des globulines sériques, cryoglobulinémie ou hyperglobulinémie bêta ou gamma;*

— *enfin parfois des altérations des organes hématopoïétiques.*

Le mécanisme des hémorragies dans de tels syndromes est mal connu. Les explorations de l'hémostase ont donné des résultats imprécis et plusieurs hypothèses ont été émises.

Nous avons eu l'occasion d'observer au cours d'une maladie de WALDENSTROM un état hyperplénisme transitoire ayant coïncidé avec le syndrome hémorragique.

OBSERVATION

A. V., âgé de 61 ans, traité depuis cinq ans par son médecin pour une polyarthrite chronique évolutive, est hospitalisé dans le Service de M. le Professeur BOULET le 5 septembre 1953.

Le début de la maladie est récent : depuis le 25 août le malade présente des *hémorragies intestinales* de sang rouge et noir en même temps qu'il accuse une asthénie considérable.

A L'ENTRÉE

L'examen met en évidence :

- un syndrome anémique marqué;
- un état hémorragique avec de nombreuses ecchymoses spontanées et un épanchement pleural hémorragique;
- enfin une hypertrophie splénique importante avec une rate largement palpable.

Des examens complémentaires sont pratiqués :

— formule sanguine :

G.R. : 2.400.000;

G.B. : 16.500, dont 56 % de polynucléaires, 40 % de lymphocytes, et 4 % de monocytes.

— Le myelogramme est normal et même riche.

— bilan d'hémostase.

— Le temps de coagulation plasmatique en tube est normal mais le temps de coagulation plasmatique en présence d'héparine est allongé (19 minutes pour 1 témoin de 9 minutes).

— Le reste de l'hémostase est normal

— Temps de saignement : 4,50 m.

— Plaquettes : 160.000.

— Fibrinogène : 5,40 gr.

— Prothrombine : 80 %.

Electrophérèse :

— Albumine : 30 %.

Globulines :

Alpha 1	4 %
Alpha 2	6 %
Bêta	13 %
Gamma	40 %

DONC : Hyperglobulinémie gamma considérable.

D'autres examens sont pratiqués :

- examen des urines;
- radiographie du squelette;
- transit gastro duodénal;
- rectoscopie;

et se révèlent tous normaux. Et en particulier ils n'ont pas montré de signes, ni de myelome, ni de Kala Azar, ni d'insuffisance hépatique grave.

La ponction des organes hémotopoïétiques n'a pas été faite en raison du syndrome hémorragique.

EVOLUTION

Les deux semaines suivantes, nous constatons l'augmentation progressive du volume de la rate. Un autre bilan pratiqué le 23 septembre se révèle différent du premier et permet de mettre en évidence :

— une anémie qui persiste malgré les transfusions
G.R. = 3.500.000;

— une chute relative des globules blancs à 5.000;

— et surtout une thrombopénie à 70.00;

— la moelle osseuse normale et même riche.

Donc, sur un petit trouble de la coagulation constitué au début par l'allongement du test à l'héparine, s'est associé un syndrome d'hypersplénisme avec :

— des hémorragies multiples cutanées, intestinales et pleurales;

— une splénomégalie;

— une anémie avec thrombopénie;

— une moelle riche.

Mais au cours du mois suivant, sous l'action des transfusions, nous voyons la rate diminuer progressivement et disparaître complètement en même temps que les hémorragies s'atténuent et l'anémie se redresse.

Le bilan d'hémostase montre la disparition des signes d'hypersplénisme.

— Les plaquettes sont à nouveau normales.

— Les globules blancs sont à 8.000.

Seules persistent la fragilité capillaire et une hypocoagulabilité modérée avec un temps à l'héparine à 17 minutes.

Il est à signaler que l'électrophorèse est toujours restée identique avec une hyperglobulinémie Gamma à 40 %.

Le malade sort du service très amélioré le 5 novembre 1953.

Le 21 novembre 1953 nous voyons revenir le malade pour un anthrax torpide du maxillaire inférieur fortement

hémorragique et reprise d'un syndrome d'hypersplenisme quoique moins important que la première fois.

Le 30 novembre 1953, à l'occasion d'une biopsie ganglionnaire le malade a présenté un état hémorragique gravissime qui a failli entraîner la mort. Cet état a été spectaculairement stoppé par la protamine intra-veineuse. CHOAY, alors qu'il avait résisté à toutes les autres thérapeutiques et que la recherche de l'hyperheparinémie n'avait pas été évidente. A ce moment-là, en effet, l'hypersplenisme n'était plus en cause.

Le malade retourne chez lui définitivement le 6 janvier 1954.

Il est décédé le 9 février 1954 vraisemblablement d'un infarctus du myocarde (d'après son médecin), mais sans avoir, depuis le dernier incident du 30 novembre 1953, présenté de syndrome hémorragique.

COMMENTAIRE

L'affection présentée par ce malade rentre dans le cadre des *dysglobulinémies malignes hémorragiques*.

On y retrouve les hémorragies cutanées et viscérales, spontanées et récidivantes, l'hyperglobulinémie considérable.

Le syndrome fut isolé en 1943 par WALDENSTROM sous le nom de *purpura hyperglobulinémique*.

Depuis, de nombreuses observations de cette maladie ont été décrites; HORSTER, HUMERFELD, récemment Jean BERNARD, dans la *Revue d'Hématologie* de 1952, en rapporte trois cas; HARVIER, dans *La Presse Médicale* de novembre 1953, un cas, enfin tout dernièrement, LAYANI, ASCHENAZY et BENGUI dans *La Presse Médicale* (1953).

Des essais de synthèse ont été faits par WALDENSTROM (1948), LERNIER, BARR (1950), J. BERNARD (1952).

Actuellement, cette variété d'hémopathie paraît être bien identifiée. Elle est caractérisée par des hémorragies et surtout des anomalies des globulines qui sont de trois ordres et permettent de les classer en trois catégories :

- hyperglobulinémie bêta ou gamma simples;
- cryoglobulinémie avec formation d'une globuline pathologique sensible au froid;

— macroglobulinémie avec formation d'une globuline d'un poids moléculaire très élevé.

Il n'existe dans aucun cas d'altération du squelette, ni de plasmocytose médullaire, ce qui permet d'éliminer le myelome multiple qui présente des signes biologiques semblables.

Le mécanisme des hémorragies a donné lieu à de nombreuses hypothèses.

Les bilans d'hémostases sont en effet généralement normaux.

D'après de nombreux auteurs, plusieurs facteurs interviendraient.

Dans notre observation, sur un état hémorragique de fond, s'est greffé un syndrome transitoire d'hypersplénisme démontré par :

- l'augmentation du volume de la rate;
- la chute des plaquettes;
- l'état riche de la moelle osseuse.

Le syndrome d'hypersplénisme s'est accompagné d'une recrudescence des hémorragies. Il a été transitoire puisque nous l'avons vu disparaître en un mois et demi environ, pour réapparaître pendant le second séjour du malade, mais d'une façon beaucoup moins importante.

Il est à prévoir que cet hypersplénisme probablement secondaire n'a fait qu'extérioriser un état hémorragique de fond dont la physiopathologie reste à élucider.

OBSERVATION N° 6

Cas d'un hémophile présentant un accident hémorragique rebelle aux transfusions

En dépit des progrès substantiels qui ont été faits dans ce domaine-là, la physiopathologie de l'hémophilie reste obscure et la nature même du trouble responsable du vice de la coagulation des hémophiles demeure en discussion.

Les recherches physiopathologiques se sont efforcées d'analyser les raisons du trouble fondamental, le retard de la coagulation.

Quelles sont les données que nous connaissons actuellement ?

DONNÉES NÉGATIVES

On a d'abord invoqué un excès grossier de substances anticoagulantes, excès qui n'a jamais pu être mis en évidence. En effet le sang hémophile ajouté à un sang normal n'en retarde pas la coagulation.

— *Certains facteurs* de la coagulation ont été aisément mis hors de cause.

— *Le fibrinogène* est normal dans le sang des hémophiles (SAHLI, NOLF).

— *La calcémie* est normale et les sels de calcium sont *in vitro* sans action sur le plasma hémophile.

— *Le taux de prothrombine* est normal (QUICK, CAROLI et LAVERGNE, STEWART et ROURKE). Sa qualité ne paraît pas modifiée (QUICK).

On a invoqué alors un défaut de thromboplastine lié à une stabilité excessive des plaquettes.

Déjà SAHLI en 1905 avait montré que le sang d'un hémophile coagule rapidement lorsqu'on lui ajoute du plasma normal même si ce dernier a été privé de sa prothrombine. C'est à partir de là que P.-E. WEIL préconisa

la sérothérapie et l'hémothérapie qui demeurent parmi les plus actifs traitements des hémorragies hémophiliques.

Les extraits de tissus et d'organes exercent la même action correctrice que le plasma privé de prothrombine : l'extrait post-hypophysaire, l'extrait de rate, sont parmi les plus actifs (P.-E. WEIL), mais les extraits de rein (MORAWITZ), de foie (KOTTMANN et LIDSKY), de tissus (SCHOLSSMANN, MILB), exercent eux aussi une action coagulante.

Dans tous ces cas, un même facteur semble intervenir : la thromboplastine des tissus et des organes.

Les plaquettes étant la source principale de la thromboplastine du plasma, on a cherché à découvrir une altération des plaquettes responsable de la déficience du plasma hémophile en thromboplastine.

Or le nombre des plaquettes est normal chez les hémophiles.

Leur contenu l'est aussi puisqu'on a réussi à préparer des extraits de plaquettes et aucune différence n'est apparue entre les extraits d'origine hémophile et ceux provenant de sujets normaux.

On a donc invoqué une « désintégration anormalement lente des plaquettes chez les hémophiles » (SAHLI, MINOT et LEE).

En effet on s'est aperçu que le temps de conversion de la prothrombine en thrombine, très allongé dans le plasma hémophile, est ramené à la normale par une incubation de vingt-quatre heures du même plasma avec ses propres plaquettes (BRINTHAUS). Ainsi, si l'on accorde du temps aux plaquettes, elles libèrent un facteur thromboplastique, en quantité suffisante pour convertir la prothrombine avec une rapidité normale.

Mais en cherchant à pénétrer la cause de cette stabilité excessive des plaquettes on s'est demandé si les plaquettes hémophiliques présentent elles-mêmes une résistance accrue ou s'il n'existait pas dans le plasma quelque facteur qui gouverne leur stabilité.

Constatation de GOVAERTS et GRATIA : « Les plaquettes hémophiliques exagérément stables dans leur propre plasma se désintègrent normalement dans du plasma non hémophile. »

Constatation inverse de FONIO : « Des plaquettes normales mises dans du plasma d'hémophile se désintègrent comme d'habitude, alors que des plaquettes hémophiliques montrent une résistance accrue. »

Que le trouble initial soit plaquettaire ou plasmatique il peut être étroitement spécifique et ne pas agir sur les éléments normaux; peut-être ce trouble est-il complexe, portant à la fois sur les plaquettes et le plasma.

LE TROUBLE DES PROTÉINES PLASMATIQUES :

LA GLOBULINE ANTI-HÉMOPHILE

Les travaux récents ont permis de mettre en évidence la présence dans le plasma d'un facteur antihémophilique nommé globuline substance puis globuline antihémophilique (DAVIDSON, SOULIER, TAYLOR et TAGNONJ. Ce facteur est actif *in vitro* et *in vivo*.

En effet la propriété antihémophilique du plasma se retrouve dans les précipités de globulines obtenues, soit par précipitation du plasma dilué à pH 5,5, soit par dialyse contre l'eau distillée (PATEK et TAYLOR, BENDIEU et VAN CRETEL, HOWELL). Elle manque dans les globulines préparées à partir du plasma hémophile.

La nature chimique de la globuline antihémophile est inconnue. On la trouve dans la fraction I de COHN, et ce sont des solutions de cette fraction qui ont servi au traitement de l'hémophilie.

À ce propos nous citons ici l'observation curieuse d'un hémophile qui a présenté un accident hémorragique rebelle aux transfusions. (Nous devons cette observation à l'obligeance du Docteur RUFFIE, Directeur Adjoint du Centre de Transfusion Sanguine à Toulouse).

Décembre 1952 :

Le jeune Claude M..., 7 ans (hémophilie sporadique diagnostiquée par le Centre Régional de Transfusion Sanguine de Montpellier) présente une hémorragie dentaire (percée d'une molaire).

L'hémorragie va persister pendant quinze jours malgré le traitement local et général : vasoconstricteurs, perfusions quotidiennes importantes de sang frais ou plasma frais. Le malade avait présenté à l'âge de 2 ans un premier accident hémorragique ayant nécessité une thérapeutique transfusionnelle.

Sur le plan biologique: *in vitro*, l'adjonction de plasma frais citraté au plasma du malade corrige le temps de HOWELL défectueux : il n'y a donc pas d'anticoagulant circulant.

Par contre, une incubation de quarante-cinq à soixante minutes de ces mêmes mélanges (1/10 plasma normal + 9/10 plasma hémophile : 1/10 plasma hémophile + 9/10 plasma normal) amène un allongement notable de ces mêmes temps.

Ayant émis l'hypothèse d'une immunisation à la G.A.H. ce malade a été soumis à un traitement par la cortisone pendant quinze jours.

L'hémorragie a cessé et l'état général s'est amélioré.

En résumé il s'agissait d'un jeune hémophile qui faisait d'importantes hémorragies gingivales. Des injections de plasma et de sang ont été pratiquées dans le but d'apporter le facteur anti-hémophilique qui manquait à ce malade. Or, les transfusions deviennent rapidement inopérantes. Le sujet semblait immunisé contre le facteur anti-hémophilique contenu dans le plasma injecté.

Il semble qu'il y ait eu dans son sérum la présence d'un anticorps anti-facteur anti-hémophilique. Le traitement à la cortisone a fait disparaître cet anticorps et les transfusions ont pu être reprises d'une manière efficace.

IV

ESSAI D'INTERPRETATION DU MECANISME GENERAL DES HEMORRAGIES DANS QUELQUES CAS DE DYSPROTEINOSES.

Depuis quelques années la physiologie moderne a pénétré plus avant les mécanismes de la coagulation et de l'hémostase.

Les moyens d'exploration actuels (électrophorèse, ultracentrifugation) obligent souvent le médecin à pénétrer dans un domaine hautement spécialisé et qui ne lui appartient pas.

Il n'est pas question d'entreprendre ici une classification physiologique des syndromes hémorragiques survenant au cours de certaines dysprotéinoses, mais simplement d'essayer de mettre en lumière trois ordres de faits qui découlent de cette étude.

En nous basant sur les quelques observations que nous venons de présenter et sur celles que nous avons pu lire dans la littérature, la relation de la dysprotéinose et l'apparition d'un syndrome hémorragique se présente sous trois aspects différents en clinique.

I. — LES SYNDROMES HEMORRAGIQUES DYSPROTEIQUES DANS LESQUELS LE SYNDROME HEMORRAGIQUE PEUT ETRE EXPLIQUE PAR DES FACTEURS CONNUS DE LA COAGULATION.

— *Type d'insuffisance hépatique.*

Le cas des cirrhoses hépatiques est le plus typique et c'est celui que nous prendrons comme exemple d'autant plus que nous venons d'en présenter deux observations détaillées et contradictoires.

— *Les hémorragies des cirrhotiques peuvent être diverses.*

La plus fréquente, la plus classique, la plus grave, est la grande hématomatose du sang rouge, analogue à celle d'un ulcère gastrique, et qui peut mettre immédiatement la vie du sujet en danger. On peut avoir également au cours des cirrhoses des hémorragies intestinales objectivées par du melaena.

Les hémorragies digestives ne sont pas les seules et l'on connaît la fréquence des épitaxis, des petites gingivorragies.

On peut également trouver des taches purpuriques et même un purpura profus, élément du tableau de l'insuffisance hépatique.

— *Le problème pathogénique* apparaît délicat et compliqué. En effet on trouve chez les cirrhotiques des atteintes diverses aussi bien au système vasculaire que de la fonction sanguine de la coagulation.

— *La coagulation du sang* peut être atteinte de plusieurs manières :

— *Par une diminution du fibrinogène* connue depuis longtemps (expérience de Doyon, 1905 : intoxication expérimentale par le phosphore ou le chloroforme). La diminution du fibrinogène est considérée comme un bon test d'insuffisance hépatique.

— *Par une diminution de la prothrombine*. On sait que la prothrombine, glycoprotéine ayant la mobilité électrophorétique des globulines alpha, est métabolisée en grande partie par le foie en présence de vitamine K.

Trois conditions sont nécessaires pour l'absorption de la vitamine K.

— Un chimisme bactérien normal.

— Un bon état de la paroi intestinale.

— Une bile de bonne qualité.

De plus la synthèse de la prothrombine exige un parenchyme hépatique non altéré.

Ces conditions sont fréquemment perturbées chez les cirrhotiques et expliquent la fréquence de l'hypoprothrombinémie chez ces malades. D'ailleurs, la baisse de la prothrombine est plus précoce, plus importante et plus durable que la baisse du fibrinogène; la tendance hémorragique la suit avec un parallélisme qui se voit dans toutes les hépatites, surtout dans les cirrhoses, où elle constitue un test

d'insuffisance hépatique plus fidèle et plus précis que la baisse du fibrinogène.

— *Par apparition d'un anticoagulant.*

En 1951, E. SCHWARZ, J. WANER, F. KOLLER ont constaté la présence dans le plasma de malades affligés de lésions graves et diffuses du foie, d'une substance anticoagulante dont l'effet antithrombique est physiologiquement distinct de celui de l'héparine.

Lors des diathèses hémorragiques, il faudrait donc admettre chez les sujets atteints d'une maladie de foie, l'existence d'un double phénomène : soit, d'une part, la diminution des substances nécessaires à la coagulation, et, d'autre part, l'augmentation du taux des facteurs anticoagulants.

— *Par un déficit en thromboplastine*, dû souvent à une diminution des plaquettes, expliquant le retard souvent constaté du temps de coagulation, le rapport d'un tel syndrome avec l'état du foie est mal établi.

— *Par une fibrinolyse pathologique.*

Récemment la fibrinolyse a été couramment mise en avant pour expliquer certains syndromes hémorragiques.

On sait que la fibrinolyse est la destruction enzymatique du caillot par destruction de la fibrine. Ce phénomène se produit normalement plusieurs jours après la formation du caillot.

La fibrinolyse pathologique a été observée dans plusieurs grandes catégories étiologiques.

— *Au cours des chocs :*

— Traumatiques.

— Chirurgicaux (chirurgie pulmonaire).

— Obstétricaux.

— Emotionnels (l'anxiété simple pouvant être facteur de fibrinolyse).

— Thérapeutiques (injection d'adrénaline, BIGGS, MAC FARLANE et PILLING, 1947; injection intra veineuse de diurétique mercuriel (WESCLER et ELLIS); de novocaïne (VON KAULLA) d'acétycholine (J.-P. SOULIER et KOUPERNIC), de vaccin antityphoïdique (WHAM, cité par TAG).

MAC FARLANE a déduit une séduisante hypothèse sur le mécanisme de la fibrinolyse dans les chocs.

En se basant sur l'action fibrinolytique de l'adrénaline *in vivo*, cet auteur conclut que la fibrinolyse pathologique pourrait survenir chez l'homme sous l'influence d'une brusque sécrétion d'adrénaline par les surrénales. Or, cette sécrétion d'adrénaline représente le mécanisme principal de la phase de contre-choc dans la réaction d'alarme de SELYE.

— *Au cours de l'exercice musculaire.*

— *Au cours des maladies du foie et notamment au cours des cirrhoses.*

— *Pathogénie de la fibrinolyse chez les hépatiques.*

La fibrinolyse est-elle la conséquence de l'insuffisance hépatique ?

Le foie joue-t-il un rôle dans la fibrinolyse comme il paraît en jouer un dans la fibrinopoeie ?

Les expériences de NOLF tendent à le prouver.

Cet auteur a pratiqué chez les chiens l'extirpation totale du foie complétée par une anostomose directe de la veine porte au cœur.

Il a constaté qu'il ne se produit pas de trouble important de la coagulation, sauf si l'on pratique alors une injection intra-veineuse de peptone de WHITE. En ce cas, on voit le caillot se former normalement, puis se lyser très rapidement. Si l'on injecte de la peptone de WHITE chez un animal porteur de son foie le phénomène autofibrinolytique n'apparaît pas.

Ces résultats ont été confirmés par JONES et SMITH.

NOLF vient d'en donner tout récemment l'interprétation : la peptone aurait *in vivo* un effet fibrinolytique, qui n'apparaît que chez l'animal hépatectomisé ; étant neutralisé chez l'animal normal par une activité antifibrinolytique du foie.

L'antifibrinolysine du foie pourrait disparaître dans d'autres conditions que l'hépatectomie.

— Intoxication aigue du foie par le chloroforme (WIPPLE et HURWITZ) ou par le phosphore (CORIN et ANSIEUX, JACOBY et LÖEB).

Si on ajoute du chloroforme à un caillot ou à du plasma, la fibrinolyse ou la fibrinogénolyse est activée.

Or il ne s'agit pas d'une solubilité de la fibrine dans le chloroforme. Le chloroforme agirait simplement comme une diastase fibrinolytique du plasma (l'éther, l'acétone agissent de la même façon).

On en a conclu que la fibrinolyse est due à une diastase, la *fibrinolysine* elle-même inactivée par une antifibrinolysine. Le chloroforme agit en détruisant l'antifibrinolysine.

Certaines diastases microbiennes (Streptokinase) agissent de même mais en activant la fibrinolysine. Les extraits de cœur, d'utérus, contiennent une cytokinase analogue.

Quel est le rapport de la fibrinolyse avec la dysprotéinose ?

Le fractionnement du plasma a montré que fibrinolysine et antifibrinolysine étaient des fractions différentes.

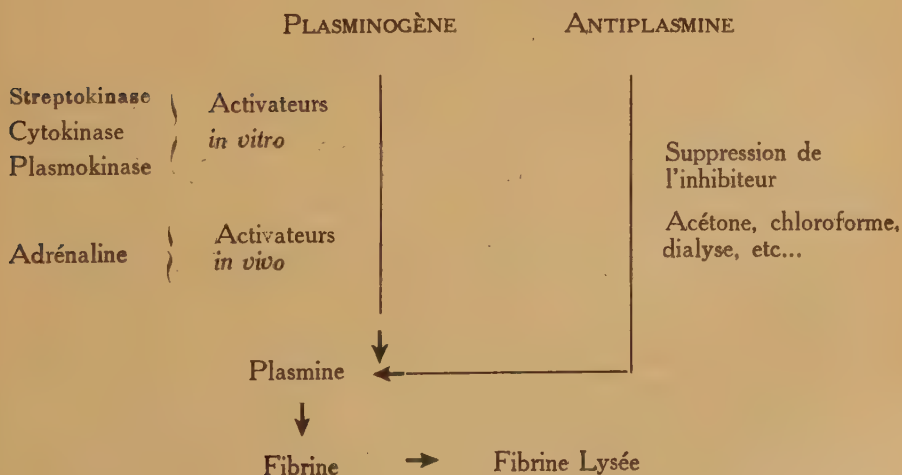
— L'antifibrinolysine appartient à la fraction V et est liée aux albumines.

— La fibrinolysine appartient à la fraction III₂ et est liée aux globulines.

La fibrinolysine ou plasmine n'existe pas à l'état actif dans le plasma normal, elle s'y trouve sous forme inactive de plasminogène

(Schéma inspiré de MAC FARLANE et modifié par FAVRE-GILLY).

PLASMA



Il est séduisant de penser que dans l'insuffisance hépatique la fibrinolyse est provoquée par une chute de la fibrinolyse en rapport avec la chute des albumines (objectivé par l'électrophorèse).

Physiopathologie des hémorragies des hépatiques en rapport avec la fibrinolyse du caillot.

Il est rare de constater des hémorragies uniquement par fibrinolyse (nous n'en avons relevé que trois cas dans la littérature), sans autre trouble de l'hémostase.

Par contre les observations de fibrinolyse chez les hépatiques, où le rôle dans les syndromes hémorragiques n'est pas exclusif, sont beaucoup plus fréquents. La fibrinolyse apparaît alors dans un ensemble de troubles de l'hémostase (fragilité capillaire, hypoprothrombinémie, hypoplaquetose, etc.) signent la défaillance des fonctions anti-hémorragiques de l'organisme.

— *Par dysprotéinose.*

Nous avons vu dans le chapitre consacré à la définition des dysprotéinoses que l'électrophorèse permettait de définir un « type d'insuffisance hépatique » objectivé par une diminution importante des albumines et une augmentation importante des globulines gamma.

Quel est le rôle exact de la dysprotéinose dans les hémorragies des hépatiques ?

Mais on peut incriminer aussi un désordre vasculaire à l'origine des hémorragies.

On a d'abord pensé à un désordre mécanique en admettant que le foie scléreux jouait un rôle mécanique par l'hypertension qu'il créait en amont des vaisseaux portaux qu'il enserrait.

C'est ainsi que les varices œsophagiennes se trouvent aggravées par l'hypertension portale. Le cas est souvent fréquent.

On a incriminé également des altérations microscopiques de la paroi des vaisseaux. Cela n'est pas étonnant si l'on se rappelle que l'intégrité trophique de la paroi des capillaires dépend étroitement de la quantité de protéines du plasma.

Comme on le voit, les raisons de saigner chez les hépatiques sont multiples et si nous avons pris comme exemple

l'insuffisance hépatique c'est parce que c'est certainement la maladie où on peut trouver le plus grand nombre de facteurs enchevêtrés à l'origine des hémorragies.

Chez les hépatiques, la dysprotéinose est accompagnée d'une anomalie des constituants normaux et connus de la coagulation (hypoprothrombinémie, thrombopénie, présence d'un anticoagulant circulant, survenue d'une fibrinolyse, etc.). Dans ces cas-là, la dysprotéinose est intriquée à ces facteurs et la cause du syndrome hémorragique semble bien difficile à imputer.

Est-ce la dysprotéinose, est-ce l'hypoprothrombinémie, est-ce l'hypoplaquetose, la fibrinolyse qui sont plus particulièrement à l'origine de l'hémorragie ? Ou bien est-ce que l'hémorragie est due à l'ensemble de ces facteurs ?

C'est plutôt cette dernière hypothèse qui nous semble la plus satisfaisante.

En effet, les chiffres donnés dans nos observations, bien que traduisant une diminution de la quantité ou de la qualité des facteurs de la coagulation, ne sont pas suffisants pour expliquer une hémorragie.

Il faut admettre qu'un autre facteur entre en ligne de compte : probablement la fragilité vasculaire (trouble trophique dysprotéinique) qui ne permet plus aux divers mécanismes de l'hémostase d'assurer leur rôle.

II. — CAS NEGATIFS

Dans un ordre d'idée inverse il existe des cas où le malade aurait physiologiquement des raisons de saigner et où pourtant cliniquement il ne saigne pas.

C'est le cas cité dans notre observation N° 1 de cirrhose éthylique où on se trouve en présence d'un bilan d'hémostase perturbé (thrombocytopénie à 60.000, hypoprothrombinémie importante à 25 %, fibrinolyse totale à la vingt-quatrième heure, perturbations électrophorétiques considérables avec une baisse des albumines à 25 %, hyperglobulinémie à 50 %).

Malgré ce, le malade n'a présenté aucune hémorragie ni spontanée, ni provoquée (B.P.F. sans incident).

Toutefois il est certain qu'une thrombocytopénie à 60.000, une prothrombinémie à 25 %, et une fibrinolyse totale à la vingt-quatrième heure ne suffisent pas à produire une hémorragie.

Cependant la réunion de ces trois facteurs pourrait prédisposer de tels malades à des hémorragies provoquées même par un traumatisme minime s'il y avait en plus fragilité vasculaire. De telles hémorragies ne s'étant pas produites, il faut bien admettre que toutes les dysprotéinoses ne s'accompagnent pas de troubles trophiques des capillaires et peut-être l'avenir nous permettra-t-il de résoudre ce problème en nous apprenant quelle est la cause réelle de ces mécanismes.

III. — SYNDROMES HÉMORRAGIQUES OU SEULE LA DYSPROTEINOSE SEMBLE EN CAUSE POUR EXPLIQUER LES PERTURBATIONS SANGUINES ET VASCULAIRES.

C'est le *type paraglobulinique*.

WALDENSTROM a été le premier à décrire un nouveau syndrome caractérisé par la présence dans le sérum d'une grande quantité de « *macroglobulines* », c'est-à-dire de globulines à poids moléculaire très élevé.

Une vingtaine de cas à peine ont été publiés jusqu'à ce jour.

Cliniquement « *la macroglobulinémie essentielle* » est caractérisée :

— par une asthénie progressive;

— par une tendance aux hémorragies qui sont le plus souvent nasales ou gingivales, plus rarement rétiniennes (seuls SCHAUB et WUHRMANN ont rapporté des observations de macroglobulinémie sans hémorragie);

— par des adénopathies modérées et une augmentation inconstante du foie et de la rate.

Si le sang contient des cryoglobulines on notera surtout des troubles vaso-moteurs (frilosité, syndrome de RAYNAUD) et parfois les signes d'une atteinte du système nerveux central (BICHELL et COLL).

WALDENSTROM a également décrit un autre syndrome sous le nom de « *purpura avec hyperglobulinémie* ». Le purpura avec hyperglobulinémie ressemble cliniquement

au purpura rhumatoïde et présente comme lui une évolution à la fois chronique et bénigne.

Il se traduit par une augmentation massive des gamma globulines objectivée à l'électrophorèse par un soulèvement qui est plus large et moins pointu que dans la macroglobulinémie

Le poids moléculaire des globulines ne diffère guère de celui des globulines physiologiques (WALDENSTROM, DORKEN).

Les deux syndromes ont été souvent confondus. Pour KANZOW le purpura est le signe qui permet le diagnostic différentiel entre la « macroglobulinémie essentielle » et le « purpura hyperglobulinémique ».

Dans la macroglobulinémie essentielle :

L'hémoigramme ne montre qu'une anémie modérée (un cas d'anémie hémolytique a été signalé par KANZOW).

Mais la ponction sternale permet de découvrir assez souvent une prolifération de petites cellules lymphoïdes pouvant faire croire à une leucose aleucémique.

Une plasmocytose modérée accompagne habituellement cette prolifération.

Les radiographies du squelette ne décèlent pas de lésions lacunaires. SCHAUB, TICHENDORF, WALDENSTROM ont simplement signalé dans quelques cas une ostéoporose plus ou moins diffuse.

L'électrophorèse du sérum montre l'augmentation massive d'une seule fraction globulinique, tantôt Bêta, tantôt Gamma, tantôt intermédiaire aux deux (MAC FARLANE, WINDERLY et WURHMAUR). La configuration étroite et pointue du clocher est typiquement myelomateuse.

Entre la clinique qui suggère l'hypothèse d'une crypto-leucose et l'électrophorèse qui conclut à une maladie de KAHLER, le choix est malaisé.

Dans un article récent, LAYANI, ASCHENASY et BENGUI, décrivent l'observation d'une macroglobulinémie avec lésions du squelette, dysplasie à la fois lymphoïde et plasmocytoïde de la moelle osseuse.

Ces auteurs affirment que seule l'ultra centrifugation leur a permis d'établir un diagnostic différentiel correct entre Maladie de KAHLER, syndrome de WALDENSTROM et leucose.

De telles particularités cliniques et biologiques conduisent à élargir le cadre octroyé à ce syndrome et nous nous rallions volontiers à l'opinion de Jean BERNARD, S. INCESMAN, M. ZARA et D. CRISTOL qui proposent de réunir sous le vocable de « *dysglobulinémie maligne hémorragique* », un syndrome dont l'autonomie leur paraît certaine, et qui, disent-ils « taillerait son domaine à l'intérieur de celui des myelomes, de certaines leucoses lymphoïdes d'un côté, aux dépens de certains purpuras hémorragiques d'un deuxième côté, des désordres globulinémiques d'un troisième côté ».

Cette proposition souligne donc davantage les parentés du problème et tend à accorder aux désordres des globulines sériques la primauté dans l'explication des troubles de la coagulation et des lésions vasculaires qui s'expriment par des hémorragies.

En effet, plusieurs données « négatives » méritent d'être rappelées qui tendent à incriminer les globulines pathologiques.

— On ne constate pas habituellement de thrombopénie dans de tels syndromes — quelques observations relevées dans la littérature ont montré un nombre de plaquettes abaissé. Cette diminution a toujours été passagère et le plus souvent le nombre des plaquettes a été trouvé normal même pendant les hémorragies. La qualité et la forme des plaquettes ne présentent pas de modification.

— La rétraction du caillot est presque toujours normale.

— Le taux de fibrine est normal. (Seul WALDENSTROM a noté une fibrinopénie.)

— Le taux de prothrombine est normal ou très peu abaissé. (Dans quelques observations, une hypoprothrombinémie inconstante et modérée a été trouvée. Cette hypoprothrombinémie semble insuffisante pour expliquer les hémorragies. D'ailleurs, l'administration de vitamine K est souvent sans effet.)

— Le temps de coagulation est presque toujours normal. On ne trouve pas d'altération de type hémophilique.

Le rôle des globulines pathologiques dans le mécanisme des troubles de l'hémostase a donné lieu à plusieurs hypothèses. La cryoglobuline a surtout été incriminée. P. HARVIER, J. TURIAF et F. DELBANE l'ont spécialement étudiée (observation rapportée dans *La Presse Médicale*, 1953).

Voici ce qu'ils en disent :

« Nous avons tenté, par une longue série d'analyse, de saisir quelques caractères ou propriétés physiques et chimiques de la globuline anormale isolée chez notre malade. Ses parentés avec les macroglobulines non cryogelifiantes d'une part, avec les globulines pathologiques habituellement identifiées dans le sang des myélomateux et avec la protéine de BENGE JONES d'autre part, nous ont paru certaines. »

Plusieurs hypothèses ont été émises sur le mode d'action des globulines pathologiques.

— D'après LUSCHER et LEBHART les globulines pathologiques inhiberaient la transformation du fibrinogène en fibrine.

— D'après BRANSTEINER, elles paralyseraient le mouvement des plaquettes au moment de l'hémostase.

— Enfin, pour de nombreux auteurs c'est la gélification à basse température des macroglobulines qui semble être responsable des troubles vaso-moteurs périphériques.

La cryoglobuline aurait donc un rôle capillarotoxique. Ceci semble confirmé par DI GUGLIEMO, dans une observation de syndrome de WALDENSTROM, dans laquelle les hémorragies furent stoppées par la vitamine C et la rutine dont on connaît le rôle sur la résistance capillaire.

D'autre part, de tous les tests d'hémostase, le temps de saignement est le seul qui soit troublé avec une certaine fréquence; la fragilité capillaire, mesurée par le lacet ou la ventouse, est assez souvent notée.

Deux notions essentielles découlent de ce que nous venons de dire :

— Une hémostase statique correcte est impossible (même si tous les facteurs plasmatiques existent) lorsque l'endothélium vasculaire est incapable d'assurer son rôle.

— Une hémostase statique correcte est possible même si les facteurs plasmatiques sont très fortement perturbés, l'hémorragie ne survenant que s'il y a lésion vasculaire.

V

DEDUCTIONS PRATIQUES

Quelques déductions pratiques peuvent se dégager de cette étude.

Les troubles de l'hémostase accompagnés de dysprotéïnémie se traduisent souvent par des hémorragies graves d'emblée et pouvant mettre immédiatement la vie du malade en danger.

Le médecin demandera au laboratoire de le renseigner avec le plus de précision possible sur le ou les facteurs qui entrent en jeu.

« Il n'est en effet possible d'arriver à un diagnostic précis des états hémorragiques qu'en dressant un bilan complet » véritable clavier de l'hémostase » dont les touches s'appellent ici stigmates, ici numérations et là dosages. » (FAVRE-GILLY).

ETUDE DE L'HEMOSTASE

1° *Etude des facteurs vasculaires :*

Le signe du lacet ou le signe de la ventouse sont des témoins indiscutables de la fragilité vasculaire. Toutefois leur négativité n'implique pas automatiquement l'exclusion de toute fragilité capillaire et l'on sait très bien qu'ils peuvent être absents (par exemple au cours de certains purpuras localisés).

Le bilan de la fragilité vasculaire est le plus court à dresser et la présence d'un purpura cutané ou d'un signe du lacet positif suffisent à l'affirmer.

2° *Etude des facteurs endothélio-plaquettaires :*

Le temps de saignement d'une plaie linéaire est normalement de deux à quatre minutes. Son allongement implique automatiquement une anomalie de la thrombose.

On le trouvera rarement isolé mais le plus souvent associé à un signe du lacet ou à un allongement du temps de coagulation. Toutefois ce signe n'est pas absolu et le

fait de trouver un temps de saignement normal ne doit pas faire écarter systématiquement une déficience de la thrombose.

Etude des plaquettes en contraste de phase, qui permet de mettre en évidence :

- soit une diminution numérique;
- soit une altération morphologique (grosses plaquettes isolées, etc.);
- soit une altération fonctionnelle (défaut d'agglutination).

3° *Etude de la rétraction du caillot :*

Normalement la rétraction du caillot débute à la quinzième minute et est totale au bout d'une heure. L'irrétabilité du caillot est la signature la plus fréquente de ces thrombopénies ou thrombopathies..

4° *Etude globale de la coagulation :*

On recherchera :

- *Le temps de coagulation en tube.*

La coagulation peut être incomplète ou absente, ce qui peut représenter un trouble différent. Là aussi il n'y a pas de règle absolue et certaines coagulations apparemment normales en tube peuvent cacher une hyperprothrombinémie par exemple.

- *Le temps de HOWELL.*

— *Le temps de coagulation plasmatique en présence d'une unité d'héparine.*

5° *Etude des différents facteurs plasmatiques :*

— *Le fibrinogène* (normalement de 3 à 5 gr par litre de plasma).

— *Le temps de QUICK* (normalement de treize à quinze secondes), influencé par les déficiences en prothrombine, facteur 7 et facteur 5, qui provoquent son allongement.

— *Le taux de prothrombine* en t/% de la normale et qui est normalement de 100 %.

Un taux insuffisant peut faire suspecter une insuffisance en vitamine K.

— *La recherche d'un anticoagulant par l'épreuve d'un mélange de plasma.*

6° *Etude des différents facteurs sériques :*

Elle comprendra :

— *La recherche du temps de prothrombine sérique résiduelle* qui quatre heures après la coagulation est normalement supérieur à trente secondes.

La recherche du taux de prothrombine sérique résiduelle qui est normalement inférieur à 20 % de la prothrombine plasmatique.

— *Etude de la fibrinolyse à la vingt-quatrième heure.*

7° Enfin l'étude du fractionnement du sérum ou du plasma va permettre de juger les anomalies des différentes fractions.

CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

Un bilan rationnel ainsi conduit permet d'aboutir assez souvent à des directives thérapeutiques assez précises. Malheureusement si le clavier du diagnostic est assez complet, le clavier de la thérapeutique est encore incomplet et il y manque beaucoup de touches.

La notion de fragilité vasculaire, quelle que soit l'étiologie, doit conduire à l'essai de la vitaminothérapie C ou P.

La notion d'hypoprothrombinémie implique l'administration de vitamine K. La découverte d'une thrombopénie aigue doit conduire logiquement à l'administration de sang frais seul capable de fournir des plaquettes.

Les thrombopénies chroniques du type de l'hémogénie peuvent poser des indications très précises de splenectomie, liées en particulier à la mégacaryocytose médulaire.

L'hémophilie vraie relève de simple transfusion de plasma.

Il faut également du plasma aux fibrinopéniques.

La découverte d'un anticoagulant circulant peut amener l'application de son antidote s'il est connu (injection de protamine en cas d'hyper-héparinémie par exemple).

Restent les cas où au clavier diagnostic on ne trouve pas l'équivalent thérapeutique.

— *La fibrinolyse.*

Ici, la plupart des moyens de lutte habituels sont inopérants :

— les transfusions indispensables pour rétablir la masse sanguine perdue et pour pallier au choc sont inopérantes (FAVRE-GILLY). Toutefois il semble que les transfusions massives de plasma sont hautement efficaces lorsqu'on les pratique rapidement;

— l'exanguino transfusion a été proposée (PAGE, KAESER, REVOL et FAVRE-GILLY). Elle est séduisante puisqu'en théorie elle apporte une grande quantité de substances antifibrinolytiques et de fibrinogène. Malheureusement dans la pratique elle s'est révélée inefficace;

— la transfusion de sang protégé a été proposée par J.-P. SOULIER (le procédé consisterait à renforcer le pouvoir antifibrinolytique du sang transfusé grâce à l'adjonction de substances antifibrinolytiques : albumines du plasma);

— l'injection d'une solution de fibrinogène paraît beaucoup plus efficace. Elle a donné quelques succès.

Ces procédés ne sont que des pis-aller et l'idéal consisterait à détruire la source de l'agent fibrinolytique par un geste à visée étiologique.

— *Les dysglobulinémies malignes hémorragiques.*

Dans ce cas le médecin est généralement désarmé. L'idéal serait de pouvoir agir sur la globuline anormale. Certains auteurs, pensant que cette globuline pourrait se comporter comme un anticorps, ont utilisé la cortisone et l'A.C.T.H.

Il semble toutefois que la globuline pathologique ait surtout un rôle capillarotoxique (en effet le plus souvent les autres constituants sont normaux). En attendant de mieux connaître la nature intime de ces mécanismes on pourra toujours essayer un geste thérapeutique à visée vasculaire. (DI GUCLIELMO, dans un cas de maladie de WALDENSTROM, a utilisé avec succès la rutine et la vitamine C, dont on connaît l'action vasculaire).

Enfin les transfusions sanguines maintiennent leur place dans la thérapeutique substitutive.

IV

CONCLUSIONS

Nous avons vu dans la première partie de notre étude quelle était l'importance du métabolisme azoté aussi bien sur le contenant que sur le contenu de la masse sanguine.

Le mot « dysprotéïnose » a été pris dans un sens très large.

Nous avons présenté plusieurs observations de troubles protéiniques suivis d'hémorragies.

Seule la première observation de cirrhose éthylique n'a pas été suivie d'hémorragie malgré des troubles importants.

— Nos observations de cirrhose hépatique rentrent dans le cadre des « troubles de protéines de type insuffisance hépatique ».

Nous avons essayé de démontrer la complexité du problème des hémorragies chez les hépatiques, et nous avons vu que beaucoup de facteurs pouvaient rentrer en jeu, rendant d'autant plus difficile la conduite à tenir devant de tels malades.

Nous nous sommes particulièrement intéressé au problème de la fibrinolyse chez les hépatiques, dont nous avons fournis deux observations contradictoires et nous avons vu que le rôle de la fibrinolyse dans les hémorragies avait été exagéré.

— L'observation d'amylose rénale et digestive peut se classer dans le type néphrotique.

Dans cette observation le mécanisme des hémorragies s'est mal expliqué, notamment l'hypoprothrombinémie qui, nous l'avons vu, ne dépendait pas d'une amylose hépatique.

Peut être s'agissait-il simplement d'un trouble de l'absorption de la vitamine K en rapport avec l'amylose digestive que ce malade présentait ?

— L'observation de maladie de WALDENSTROM rentre dans le cadre des dysglobulinémies hémorragipares :

Nous avons vu que la globuline pathologique était fortement soupçonnée d'être à l'origine des hémorragies dans de tels syndromes. Toutefois le mécanisme intime nous échappe et l'on reste encore au stade de l'hypothèse.

— Le problème de l'hémophilie a été ébauché. L'observation toulousaine que nous avons citée montre bien qu'en dépit des progrès effectués dans ce domaine, la physiopathologie de l'hémophilie reste obscure et que la nature même du trouble responsable du vice de la coagulation des hémophiles reste en discussion.

Dans la plupart des cas les syndromes hémorragiques dysprotéiques sont intriqués et l'hémorragie peut être expliquée par des facteurs connus de la coagulation.

Au contraire, dans les dysglobulinémies hémorragiques, tous les facteurs connus sont en général normaux. Ainsi dans de tels syndromes ni une hypoprothrombinémie ni un allongement de la coagulation ne rendent compte des hémorragies. On ne note pas d'altération de type hémophilique; le taux de fibrine est normal, on ne constate pas dans le sang la présence d'anticoagulant circulant.

Il est donc probable que la dysglobulinémie est à l'origine des hémorragies.

Le désordre des globulines est d'expression variée (cryo, macro, hyper) mais il est probable que ces différentes formes ont en commun une altération de la qualité des globulines.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur le mode d'action des globulines pathologiques.

Actuellement, il semble que les auteurs accordent généralement plus de crédit à l'explication qui fait jouer aux globulines anormales un rôle capillarotoxique.

Si dans beaucoup de cas le laboratoire permet d'étiqueter d'une façon précise les différents facteurs à l'origine d'hémorragies, par contre il existe d'autres cas où le mécanisme demeure obscur. Peut-être l'avenir nous permettra-t-il de résoudre ces problèmes en nous apprenant quelle est la cause réelle de ces mécanismes.

Les développements récents et toujours plus poussés des moyens d'exploration autorisent ici quelque espoir. Une interprétation correcte des dysprotéinoses hémorragipares et de leurs mécanismes viendra vraisemblablement éclairer certains aspects encore mal connus de la physiologie générale de l'hémostase.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ANDRÉ R., DREYFUS B., JACOB S., et LEY G.
Sur les formes hémorragiques du Myélome. *Revue d'Hématologie* 1952, 7, N° 2.
2. — BERNARD J., INCEMAN S., ZARA M. et CHRISTOL D.
La dysglobulinémie maligne hémorragipare. *Revue d'Hématologie* 1952, 7, 264.
- 3 — BLADES A. N.
Cryoglobulinémie in multiple myelomatosiss. *Br. med. J.* 1951, 1, 169.
- 4 — BLASIVS R., SEITZ W.
Influence de l'héparine sur la vitesse de migration électrophorétique de la sérum globuline. *KLIN. Wschr.* 30, 905-906 (1952).
- 5 — BOULET P., SERRE H., VALLAT G., CARLI G. et Mlle ALRAM D.
Hypersplenisme régressif au cours de l'évolution d'une maladie de WALDENSTROM. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 4 Décembre 1953.
- 6 — BOULET P., SERRE H., VALLAT G., IZARN P. et HENRIET J.
Fibrinolyse spontanée et hémorragies des hépatiques (à propos de deux observations). *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 26 Février 1954.
- 7 — BOUSSER J. et VERNANT P.
Les maladies de Kähler sans manifestations osseuses cliniques. *Sang*, 1950, 21, 28-37.
- 8 — BRAUNSTEINER H., FALKNER R., NEUMAYER A. et PAKESCH F.
Makromolekulare Kryoglobulinämia. *Klin. Wchschr.* 1954, 32, 722.
- 9 — BENHAMOU Ed., PUGLIESE J., AMOUCH P. et CHICHE J.-C.
Le phospholipodogramme dans la microélectrophorèse sur papier et son intérêt dans les maladies avec hyperbétaglobulinémie. *La Presse Médicale* N° 22, Mars 1955, page 441.
- 10 — BICHEL J., BING J. et HARBOE N.
Another case of hyperglobulinemia and affection of the central nervous system. *Acta med. Scand.* 1950, 138, 1.

- 11 — CARLI G.

L'électrophorèse - *Thèse Montpellier* 1954.

- 12 — CAZAL P.

La masse sanguine et sa pathologie - Troubles de la volémie et chocs. *Paris-Masson*, 1955.

- 13 — CAZAL P.

Cours sur la masse sanguine et sa pathologie (Faculté de Médecine de Montpellier). Diplôme d'Hématologie - Année 1949-1950 - Montpellier - Centre Régional de Transfusion Sanguine, 9 -d- in 4° - 28 pages.

- 14 — CAZAL P. et IZARN P.

Le traitement des hémophilies par les injections de plasma. Extrait de *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 6 Février 1952, N° 10.

- 15 — CHAMPY C., FIEHRER A. et DEMAY M.

Les modifications microscopiques du coagulum fibrineux en fonction des modifications plasmatiques. Les variations de la réaction thrombine - fibrinogène. - *La Presse Médicale*, 9 Août 1952, N° 52, 1107-1109.

- 16 — CHEVALIER P., GUILLOT M., FIEHRER A. et BERAVAL.

« Etude photographique de la coagulation *in vitro* de la fraction fibrinogène du plasma ». *Le Sang* 1947, 18, N° 9, 564-567.

- 17 — CHEVALIER P. et FIEHRER A.

« Les facteurs plasmatiques de la coagulation du sang ». *La Presse Médicale* N° 36, 1954.

- 18 — CHEVALIER P. et FIEHRER A.

La méthode des dilutions pour l'étude de la coagulation sanguine. *Le Sang* 1951, N° 7, 552.

- 19 — CHEVALIER P., GUILLOT M. et FIEHRER A.

« L'action d'un excès d'ions calcium sur la coagulation ». *Le Sang* 1948 N° 3 179-188.

- 20 — CODOUMIS A.

« Sur les variations de l'équilibre protidémique au cours de la myélomatose multiple ». « Théorie de défense de l'organisme ». *Le Sang* 1948, P. 581-585.

- 21 — CROIZAT P. et FAVRE-GILLY J.
Le problème des fibrinopénies. *Le Sang* 1948, P. 637-659.
- 22 — DIDAY E.
Influence des anticoagulants sur la constitution et la rétraction du caillot de fibrine. *Thèse Lungern* 1952 (Burch et Cie).
- 23 — DOIKEN, H.
Primare und sekundare Purpura hyperglobulinaemia. *Acta haemat.* 1953, 10, 340.
- 24 — DONNER M.
« Les hyperprothrombinémies d'origine radiothérapiques et leurs conséquences thérapeutiques ». *Dtsch. med. Wschr.* 82, 1119-1121 - 1952.
- 25 — DONZELOT E., KAUFMANN H.
Conception générale de l'action de l'héparine sur le milieu sanguin. L'antagonisme Héparine-sympathique. *La Presse Médicale* 60, 1619-1620 (1952).
- 26 — FAVRE-GILLY J.
Les états hémorragiques et la notion de fibrinopénie. *Thèse Lyon* 1947.
- 27 — FAVRE-GILLY J.
« La fibrinolyse hémorragique des hépatiques ». *Montpellier Médical* 1952 - 3^{me} série - p. 981.
- 28 — FAVRE-GILLY J., POTTON F.
« Fibrinolyse et diathèses hémorragiques fibrinolytiques ». *J. Méd. Lyon* 38, 869-881 (1952).
- 29 — FONIO A., HENSELER J.
« Méthode pratique pour évaluer l'action des anticoagulants sur le caillot de fibrine ». *Schweiz. Zschr. allg. Pathol. Bakteriolog.* 15, 598-602 (1952).
- 30 — FRANCHI C., LE BRIGAND J.
« Etude de la coagulation dans la période post-opératoire ». *Rev. Praticien* 2, 1735-1742 (1952).
- 31 — FRÉDÉRIC P.
Données récentes sur la coagulation du sang. Monographie des actualités biochimiques. Masson et Cie, Paris 1946, 30-36 et 50-54.
- 32 — EICHENBERGER E. SCHMIDHAUSER-KOPP M.
« Fibrinolyse et structure du caillot sanguin ». *Helv. Physiol. Acta*, 10, 52-54 (1952).

- 33 — GRIFFITH W.-H.
« L'antithrombine sérique dans la thrombose, l'hémorragie et les maladies du foie ». *J. Lab. Clin. Méd.* 40, 367-373 (1952).
- 34 — GROSS R., MATIS P.
« La rétraction du thrombus et ses anomalies. *Z Clin. Méd.* 150, 13-27 (1952).
- 35 — R. DI GUGLIELMO et F.-M. ANTONINIX.
Contribution à la connaissance de la macroglobulinémie de WALDENSTROM. *Le Sang* (1955) N° 2 pages 249-252.
- 36 — GUILLOT M.
Sur la forme active du calcium dans la coagulation du sang. *Le Sang* 1946, 17, N° 4, 235-240.
- 37 — GUILLOT M. et FIEHRER A.
Ions minéraux et hémophilie. *Bulletin de la Société de Chimie-Biologie* - 1949, 31, N° 2 440-442.
- 38 — GUILLOT M., FIEHRER A. et GUIET R.
Allure de la coagulation et concentration du plasma en ions Ca actifs. *Le Sang*, 1950, 21, N° 9, 803-810.
- 39 — HARVIER P.
Maladie de Raynaud; purpura hémorragique et cryoprotinémie. *Presse Médicale* 1953 - 14 - 423 - 1549.
- 40 — HARVIER P., TURIAF J. et DELABARRE F.
Purpura hémorragique syndrome de Raynaud et cryoprotinémie. *La Presse Médicale*, 1953, 61, 1549.
- 41 — HILL R.-M., DUNLOP S.-G. et MULLIGAN R.-M.
A cryoglobulin présent in hight concentration in the plasma on a case of multiple myeloma. *J. Lab. clin. Méd.* 1949, 34 1057.
- 42 — HORSTER J.-A.
Purpura hyperglobulinaemica - *Acta Haematologica*. 4, 201, 1950.
- 43 — INGRAM G. I. C., ARMITAGE P.
Action de la pénicilline et de la streptomycine sur la coagulation sanguine de l'individu normal. *J. Pharmocy-Pharmacol* 4, 1047 - 1067 (1952).

- 44 — JURGENS R.
Signification des plaquettes sanguines pour la coagulation sanguine et la formation des thrombus. *Dtsch méd. Wschor* 77, 1265 - 1267 (1952).
- 45 — JURGENS R., STUDER A.
« Expériences chez l'animal sur la synthèse de la prothrombine ». *Schweiz. med. Wschr.* 82, 1119 - 1121 (1952).
- 46 — KANZOW U.
Die Makroglobulinämie WALDENSTROOM. *Klin. Wchsh.* 1954, 32, 154.
- 47 — KERWICK R.-A.
The serum proteins in multiple myelomatosis. *Biochem J.* 1940, 34, 1248.
- 48 — LATVALHTI J. et HALONEN P.-J. (Helsinki).
Purpura hyperglobulinémique. *Annales de Médecine Interne* 1952, 41 N° 2.
- 49 — LAYANI F., ASCHEKENASY A. et BENGUI A.
Macroglobulinémie avec lésions du squelette. Dysplasie à la fois lymphoïde et plasmocytoïde de la moëlle osseuse. *La Presse Médicale* 1953 - 1963 N° 3 p. 43 - 46.
- 50 — LERNER A.-N., BARNUM C.-P. et WATSON C.-J.
Studies of cryoglobulins II - The spontaneous precipitation of protein from serum AT 5°C in various disease states. *Am. J. Med. Sc.* 214, 1947.
- 51 — LEPOW H., RUBENSTEIN L., WOLL F. et GREISMAN H.
A spontaneously precipitable protein in human sera, with particular reference to the diagnosis of polyarteritis nodosa. *The Amer. J. Of. Med.* 7, 310, 1949.
- 52 — LERNER A.-B. et WATSON C.-J.
Studies of cryoglobulins, I Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum protein). *Am. J. M. Sc.* 1947, 214-410.
- 53 — LUCEY H.-C., LEICH E., HOCH H., MORROCH J.-R. et JOHNS R. G. S.
Study of a case of purpura with bone changes and formation of a gel in the serum on cooling. *Brit. J. Exp. Path.* 31, N° 3, 381 - 389 (1950).

- 54 — LUSCHER E., LABHART A.
Troubles de la coagulation dûs aux bêta et gamma globulines. *Schweig. Med. Vochenschri* 1949, 79, 598 - 604.
- 55 — LUSCHER E., LABHART A.
Blutgerinnungsstörung durch By-Globuline (Bêta-Gamma): zur Kenntnis der Gerinnungs - Störungen durch Körper eigene Antikoagulanten - *Schw. méd. Wchsch.*, 1949, 79, 598.
- 56 — MACFARLE R.-G.
Fibrinolysis following operation *Lancet* 1, 10, 1937.
- 57 — MACFARLE R.-G. et BIGGS R.-M.
Observation on fibrinolysis. *Lancet* 2, 862, 1946.
- 58 — MARCHAL G., MALLET L.
Conceptions actuelles sur les myelomes multiples des os. *Sang* 21, 1 - 28, 1950.
- 59 — MILLER M.-A., BASS H.-E.
Action des antibiotiques sur la coagulation sanguine; observations cliniques et aperçu bibliographique. *N. Y. State J. Méd.* 62, 1423 (1952). *Res. J. Am. Méd. Assoc.* 150, 827 (1952).
- 60 — NICOLA P. DE.
Dysproteinemia and blood coagulation. Proceed of the 3rd. Intern. Congress. of the *Intern Soc. of Hematology*. 1950, 464 - 467.
- 61 — NOLF P.
Contribution à l'étude de la coagulation. La fibrinolyse. *Arch. Internat. Physiol.* 6, 306, 1908.
- 62 — NOLF et ADANT MM.
De l'intervention du foie dans les phénomènes de la coagulation du sang. *Le Sang*, 22, 257, 278, 1951.
- 63 — OWREN P.-A. OSLO.
Le mécanisme de la coagulation sanguine. «*Triangle Sandoz*» Février 1955 - pages 224 - 231.
- 64 — SCHAUB F.
Zum Krankheitsbild und zur Differential - diagnose der Makroglobulinämie WALDENSTROOM - *Schw. Méd. Wchsch.* 1952, 82, 890.

- 65 — SCHWARTZ T.-B. et JAGER B.-V.
Cryoglobulinemia and Raynaud's syndrome in a case of chronic lymphocytic leukemia - cancer, 1949, 2, 319.
- 66 — SCHWAR E., WANNER J., KOLLER F.
« Action d'un anticoagulant à effet antithrombique dans les hépatopathies ». *Acta Haematol* 6, 70 - 77 (1951).
- 67 — SHAPIRO S., ROSS V. et MOORE H.
A viscous protein obtained in large amount from the serum of a patient with multiple myeloma. *J. Clin. Invest.* 22, 137, 1943.
- 68 — SOULIER J.-P. et KOUPERNIK C.
« Constance de la fibrinolyse au cours du choc Acétyl cholinique ». *Le Sang* 1948 - pages 362 - 371.
- 69 — SOULIER J.-P., LARRIEU M.-J.
« Etude analytique des temps de QUICK allongés. Dosages de prothrombine, de proconvertine et de proaccéléline ». *Le Sang* 23, 549 - 559 (1952).
- 70 — STENTER H. ST., ELBERT O., SOHRE W.
Influence des rayons X sur la coagulation sanguine. *Klin. Wschr.* 30, 1021 F. (1952).
- 71 — TAGNON J.-H., LEVENSON M.-L. DADVISON C.-S. et TAYLOR F.-H.
The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on the protrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Am. J. Méd. Science* 211, 88 - 96, 1946.
- 72 — VACHON A., FAVRE-GILLY J. et POTTON F.
Fibrinolyse hémorragique mortelle au cours d'un cirrhose ictérique. *Soc. Méd. Hôp. Lyon* 5 Mai 1953 et *Lyon-Médical* 187, 175 - 1952.
- 73 — WALDENSTROOM J.
Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - new syndrome ? *Acta med. scand.* 1944, 117, 216.
- 74 — WALDENSTROOM J.
Zwei interessante syndrome mit Hyperglobulinämia. *Schw. Méd. Wchschr.* 1948, 927.
- 76 — WILDE H. et HITZELHERGER A.-L.
Macroglobulinemia Clinical features and differential diagnosis. *Blood.* 1954, 9, 875,

- 76 — WINTERSTEIN A., MARBET R.
« Méthode simple pour contrôler le complexe prothrombique
dans la pratique courante ». *Helv. Méd. Acta* 19. 409
(1952).
- 77 — WUHRMANN F.
Einige aktuelle Problème über die serum - globuline. *Schw.
méd. Wchsch.* 1952, 82, 937.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
PLAN D'ENSEMBLE	8
I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	10
1. <i>Rappel de quelques notions essentielles sur l'hémostase</i>	10
2. <i>Les protéines sanguines</i>	19
II. LES TROUBLES DES PROTEINES PLASMA-MATIQUES	25
III. OBSERVATIONS.	
— <i>Observations N° 1 et 2 : Les hémorragies des hépatiques et la fibrinolyse du caillot</i>	29
— <i>Observation N° 3 : Amylose digestive et rénale avec syndrome hémorragique terminal</i>	41

— <i>Observation N° 4</i> : Syndrôme hémorragique avec afibrinémie aigüe et avitaminose C réversibles au cours d'une lymphoblastose dicryptoleucosique	49
— <i>Observation N° 5</i> : Syndrôme hémorragipare grave dysprotéique coïncidant avec un hyper-spénisme régressif au cours d'une maladie de Waldenstroom	58
— <i>Observation N° 6</i> : Cas d'un hémophile présentant un accident hémorragique rebelle aux transfusions	63
IV. ESSAI D'INTERPRETATION DES HÉMORRAGIES DANS QUELQUES CAS DE DYSPROTEINOSE	67
V. DEDUCTIONS PRATIQUES	79
VI. CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	86

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

***Contribution à l'étude des Syndromes Hémorragiques
survenant au cours de certains états dysprotéiques***

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 10 Juin 1955.

Le Professeur,
P. PAGES.

VU :

Montpellier, le 13 juin 1955

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 20 Juin 1955.

Le Recteur,
DOUCET.

